

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.24.029

# 血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 与糖尿病患者白内障超声乳化术后黄斑水肿的关系研究\*

吴琼 李妍 党冠星 蒋慧莉 刘洪雷<sup>△</sup>

(西北大学附属人民医院 / 西安市人民医院(西安市第四医院眼科) 陕西 西安 710004)

**摘要 目的:**探讨血清可溶性 E-选择素(sE-sel)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)与糖尿病患者白内障超声乳化术(Phaco)后黄斑水肿的关系。**方法:**选取 2021 年 1 月~2023 年 1 月在西安市第四医院行白内障 Phaco 治疗的糖尿病性白内障患者 167 例作为糖尿病性白内障组,根据术后 3 个月是否发生黄斑水肿分为黄斑水肿组 35 例和无黄斑水肿组 132 例,另选取同期 87 名单纯 2 型糖尿病(T2DM)患者作为 T2DM 组。采用酶联免疫吸附法检测血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平。多因素 Logistic 回归分析影响糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平对糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的预测价值。**结果:**糖尿病性白内障组血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平高于 T2DM 组( $P<0.05$ )。167 例糖尿病性白内障患者白内障 Phaco 后 3 个月黄斑水肿发生率 20.96%。多因素 Logistic 回归显示,T2DM 病程延长、增殖型糖尿病视网膜病变(DR)和 HbA1c、sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 升高为影响糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的独立危险因素( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析显示,血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平联合预测糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的曲线下面积为 0.936,大于血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平单独预测的 0.768、0.775、0.773。**结论:**血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平升高是影响糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的独立危险因素,血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平联合预测糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的价值较高。

**关键词:**糖尿病;白内障超声乳化术;sE-sel;HIF-1 $\alpha$ ;MCP-1;黄斑水肿

**中图分类号:**R587.2;R776.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)24-4746-05

## Study of the Relationship between Serum sE-sel, HIF-1 $\alpha$ , MCP-1 and Macular Edema after Cataract Phacoemulsification in Diabetic Patients\*

WU Qiong, LI Yan, DANG Guan-xing, JIANG Hui-li, LIU Hong-lei<sup>△</sup>

(Department of Ophthalmology, People's Hospital Affiliated to Northwest University/Xi'an People's Hospital(Xi'an Fourth Hospital), Xi'an, Shaanxi, 710004, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between serum soluble E-selectin (sE-sel), hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and macular edema after cataract phacoemulsification (Phaco) in diabetic patients. **Methods:** 167 diabetic cataract patients who underwent cataract Phaco treatment in the Xi'an Fourth Hospital from January 2021 to January 2023 were selected as diabetic cataract group, patients were divided into macular edema group (35 cases) and non-macular edema group (132 cases) according to whether macular edema occurred 3 months after operation, and another 87 patients with simple type 2 diabetes mellitus (T2DM) were selected as T2DM group. The levels of serum sE-sel, HIF-1 $\alpha$  and MCP-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The factors affecting macular edema after cataract Phaco in diabetic patients were analyzed by multivariate Logistic regression analysis, the predictive value of serum sE-sel, HIF-1 $\alpha$  and MCP-1 levels for macular edema after cataract Phaco in diabetic patients were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The levels of serum sE-sel, HIF-1 $\alpha$  and MCP-1 in diabetic cataract group were higher than those in T2DM group ( $P<0.05$ ). The incidence of macular edema in 167 patients with diabetic cataract was 20.96% in 3 months after cataract Phaco. Multivariate logistic regression showed that, prolonged course of T2DM, proliferative diabetic retinopathy (DR) and elevated levels of HbA1c, sE-sel, HIF-1 $\alpha$  and MCP-1 were independent risk factors for macular edema after cataract Phaco in diabetic patients ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that, the area under the curve of serum sE-sel, HIF-1 $\alpha$  and MCP-1 levels combined to predict macular edema after cataract Phaco in diabetic patients was 0.936, which was greater than 0.768, 0.775 and 0.773 predicted by serum sE-sel, HIF-1 $\alpha$  and MCP-1 levels alone. **Conclusions:** The increase of serum sE-sel, HIF-1 $\alpha$  and MCP-1 levels are independent risk factors affecting macular edema after cataract Phaco in diabetic patients, the combination of serum sE-sel, HIF-1 $\alpha$  and MCP-1 levels has a higher value in predicting macular edema after cataract Phaco in diabetic patients.

\* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2021SF-164)

作者简介:吴琼(1979-),女,硕士,副主任医师,从事白内障,眼内屈光方向的研究,E-mail: wqofriend@163.com

<sup>△</sup> 通讯作者:刘洪雷(1970-),男,博士,主任医师,从事眼眶病,眼整形方向研究,E-mail: davidhliu@163.com

(收稿日期:2023-06-24 接受日期:2023-07-20)

**Key words:** Diabetes; Cataract Phacoemulsification; sE-sel; HIF-1 $\alpha$ ; MCP-1; Macular edema

**Chinese Library Classification(CLC):** R587.2; R776.1 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2023)24-4746-05

## 前言

糖尿病是以高血糖为特征并能损害多种靶器官的慢性系统性疾病,糖尿病性白内障是糖尿病所致眼部组织损伤常见的并发症之一,近年来随着我国糖尿病患者数量的逐年增加,糖尿病性白内障发病率也持续升高<sup>[1,2]</sup>。白内障超声乳化术(phacoemulsification, Phaco)是糖尿病性白内障成熟且有效的治疗方式,但仍有部分患者术后发生黄斑水肿,影响术后视力恢复<sup>[3]</sup>。及时预测糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿对改善患者视力具有重要意义。研究表明,炎症反应、血管生成在黄斑水肿形成中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。E-选择素(E-selectin, E-sel)是一种糖蛋白,能通过介导血管内白细胞迁移参与炎症发生发展,可溶性 E-sel(soluble E-sel, sE-sel)是 E-sel 在循环中表达的一种类型<sup>[5]</sup>。缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )是一种转录因子,能调节参与血管生成的靶基因的表达以促进血管生成<sup>[6]</sup>。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)是一种趋化因子,能通过趋化多种免疫细胞和诱导多种炎症因子表达参与炎症发生发展<sup>[7]</sup>。既往研究指出<sup>[8-10]</sup>,血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)发生有关。然而关于血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 与糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的关系尚不清楚,基于此本研究报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2021 年 1 月~2023 年 1 月在西安市第四医院行白内障 Phaco 治疗的糖尿病性白内障患者 167 例(167 眼)为糖尿病性白内障组,女 75 例、男 92 例;年龄范围 35~82 岁,平均(58.02 $\pm$  10.19)岁;白内障类型:囊膜下性 40 例、皮质性 50 例、核性 77 例。另选取同期 87 名单纯 T2DM 患者为 T2DM 组,女 40 例、男 47 例;年龄范围 33~81 岁,平均(58.56 $\pm$  10.13)岁。两组性别、年龄无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经西安市第四医院医学伦理委员会批准。纳入标准:(1)年龄 $\geq$  18 岁;(2)均为 T2DM 患者,符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》<sup>[11]</sup>诊断标准;(3)白内障符合《美国眼科临床指南:成人白内障》<sup>[12]</sup> 诊断标准;(4)糖尿病性白内障患者为单眼发

病;(5)患者或其家属知情并签署同意书;(6)顺利完成白内障 Phaco。排除标准:(1)妊娠、哺乳期妇女;(2)术前已经出现黄斑水肿;(3)术前合并视神经萎缩、黄斑变性、青光眼、视网膜静脉阻塞等其他眼病或既往眼部手术史、外伤史;(4)1 型糖尿病等其他糖尿病类型;(5)白内障 Phaco 禁忌症(眼部感染性疾病、晶体脱位或半脱位、玻璃体积血、黄斑裂孔、凝血功能障碍等);(6)合并严重心肝肾功能损害;(7)不能行黄斑区光学相干断层扫描。

### 1.2 方法

**1.2.1 血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平检测** 收集糖尿病性白内障组术前和 T2DM 组体检时 4 mL 空腹静脉血,以 1500 $\times$  g 离心 15 min,取上层血清使用南京森贝伽生物科技有限公司提供的酶联免疫吸附法试剂盒(编号:SBJ-H0497、SBJ-H0248、SBJ-H0013)检测 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平。

**1.2.2 资料收集** 收集糖尿病性白内障患者性别、年龄、眼别、T2DM 病程、白内障病程、白内障类型、是否有胰岛素治疗、DR 病变程度<sup>[11]</sup>、高血压、高脂血症和术前空腹血糖、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin albumin, HbA1c)和血脂四项等资料。

### 1.3 黄斑水肿判断和分组

白内障 Phaco 后 3 个月根据是否发生黄斑水肿分为黄斑水肿组和无黄斑水肿组。术后黄斑水肿定义为黄斑中心区厚度(使用黄斑区光学相干断层扫描)增加 $>$ 基线 30%<sup>[13]</sup>。

### 1.4 统计学分析

采用统计学软件 SPSS28.0 进行本研究数据处理。计数资料例(%)表示,行  $\chi^2$  检验;计量资料若为正态分布,则以  $\bar{x}$  表示,两组行 t 检验;若为偏态分布则以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,两组行 U 检验;影响糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的因素使用多因素 Logistic 回归分析;血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平对糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的预测价值使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 糖尿病性白内障组与 T2DM 组血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平比较

糖尿病性白内障组血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平高于 T2DM 组( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 糖尿病性白内障组与 T2DM 组血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of serum sE-sel, HIF-1 $\alpha$  and MCP-1 levels between diabetic cataract group and T2DM group ( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	n	sE-sel (ng/mL)	HIF-1 $\alpha$ (pg/mL)	MCP-1 (pg/mL)
Diabetic cataract group	167	61.23 $\pm$ 10.03	47.45 $\pm$ 8.55	45.50 $\pm$ 4.36
T2DM group	87	42.35 $\pm$ 11.84	34.58 $\pm$ 4.99	36.88 $\pm$ 4.05
t	-	13.365	15.118	15.300
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的单因素分析

167 例糖尿病性白内障患者白内障 Phaco 后 3 个月有 35 例发生黄斑水肿,黄斑水肿发生率 20.96%(35/167)。单因素分析显示,黄斑水肿组 T2DM 病程长于无黄斑水肿组,胰岛素治

疗、非增殖型 DR、增殖型 DR 比例、HbA1c、sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平高于无黄斑水肿组( $P<0.05$ ),两组其他资料比较无差异( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的单因素分析  
Table 2 Univariate analysis of macular edema after cataract Phaco in diabetic patients

Projects	Macular edema group (n=35)	Non-macular edema group(n=132)	$\chi^2/t/U$ value	P value
Gender [n(%)]				
Male	20(57.14)	72(54.55)	0.075	0.784
Female	15(42.86)	60(45.45)		
Age(year, $\bar{x} \pm s$ )	60.03 $\pm$ 10.88	57.48 $\pm$ 9.97	1.316	0.190
Ocular side [n(%)]				
Left eye	21(60.00)	73(55.30)	0.248	0.618
Right eye	14(40.00)	59(44.70)		
Course of T2DM [year, M( $P_{25}, P_{75}$ )]	9.00(8.00,11.00)	8.00(7.00,9.00)	-3.071	0.002
Course of ataract disease [year, M( $P_{25}, P_{75}$ )]	5.00(4.00,6.00)	4.50(3.00,5.75)	-1.914	0.056
Cataract type [n(%)]				
Subcapsular sex	11(31.43)	29(21.97)	3.727	0.155
Cortical sex	6(17.14)	44(33.33)		
Nuclear nature	18(51.43)	59(44.70)		
Insulin treatment [n(%)]	32(91.43)	95(71.97)	5.751	0.016
Degree of DR lesion [n(%)]			21.244	<0.001
No lesions	6(17.14)	80(60.60)	20.923	<0.001
Non-proliferative DR	14(40.00)	28(21.21)	5.187	0.023
Proliferative DR	15(42.86)	24(18.18)	9.410	0.002
Hypertension [n(%)]	20(57.14)	80(60.61)	0.138	0.710
Hyperlipemia [n(%)]	8(22.86)	20(15.15)	1.177	0.278
Fasting blood-glucose [mmol/L, M( $P_{25}, P_{75}$ )]	8.66(7.95,10.01)	8.18(7.73,9.25)	-1.823	0.068
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$ )	8.40 $\pm$ 1.07	7.19 $\pm$ 1.17	5.564	<0.001
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	5.65 $\pm$ 0.92	5.28 $\pm$ 1.47	1.847	0.068
TG[mmol/L, M( $P_{25}, P_{75}$ )]	2.46(1.98,2.80)	2.09(1.67,2.78)	-1.708	0.088
HDL-C[mmol/L, M( $P_{25}, P_{75}$ )]	1.04(0.90,1.16)	1.12(1.00,1.16)	-1.853	0.064
LDL-C[mmol/L, M( $P_{25}, P_{75}$ )]	3.62(3.22,4.04)	3.43(3.01,3.84)	-1.933	0.053
sE-sel(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	69.15 $\pm$ 9.54	59.13 $\pm$ 9.09	5.741	<0.001
HIF-1 $\alpha$ (pg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	54.69 $\pm$ 9.03	45.53 $\pm$ 7.34	6.249	<0.001
MCP-1(pg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	48.89 $\pm$ 3.94	44.60 $\pm$ 4.02	5.632	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的因素

以白内障 Phaco 后黄斑水肿(是/否=1/0)为因变量, T2DM 病程(原值录入)、胰岛素治疗(是/否=1/0)、DR(无/非增殖型 DR/增殖型 DR=0/1/2)、HbA1c、sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 均原值录入为自变量, 建立影响糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的多因素 Logistic 回归模型。结果显示,

T2DM 病程延长、增殖型 DR 和 HbA1c、sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 升高为影响糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 3。

2.4 血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平对糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的预测价值

绘制血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平单独与联合预测糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的 ROC 曲线, 计算和比较

曲线下面积 (area under the curve, AUC)。结果显示, 血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平联合预测糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的 AUC 为 0.936, 大于血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平单独预测的 0.768、0.775、0.773。见表 4 和图 1。

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的因素

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting macular edema after Phaco in diabetic cataract patients

Variable	$\beta$ value	SE value	Wald $\chi^2$ value	P value	OR value	95%CI
Prolonged course of T2DM	0.482	0.213	5.130	0.024	1.619	1.067~2.457
Insulin treatment	1.108	0.655	2.861	0.091	3.028	0.839~10.928
DR	-	-	8.586	0.003	-	-
Non-proliferative DR	1.498	0.928	2.609	0.106	4.474	0.726~27.559
Proliferative DR	1.783	0.887	4.046	0.044	5.951	1.047~33.828
Elevated HbA1c	0.949	0.277	11.737	0.001	2.584	1.501~4.448
Elevated sE-sel	0.169	0.054	9.587	0.002	1.184	1.064~1.317
Elevated HIF-1 $\alpha$	0.183	0.054	11.444	0.001	1.201	1.080~1.335
Elevated MCP-1	0.451	0.124	13.152	<0.001	1.569	1.230~2.002

表 4 血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平对糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的预测价值

Table 4 The predictive value of serum sE-sel, HIF-1 $\alpha$  and MCP-1 levels for macular edema after cataract Phaco in diabetic patients

Indexs	AUC	95%CI	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Maximum Joden Index
sE-sel	0.768	0.696~0.830	68.01 ng/mL	57.14	85.61	0.428
HIF-1 $\alpha$	0.775	0.704~0.836	49.64 pg/mL	74.29	70.45	0.447
MCP-1	0.773	0.702~0.834	45.99 pg/mL	74.29	66.67	0.410
Combination	0.936	0.887~0.968	-	91.43	84.85	0.763

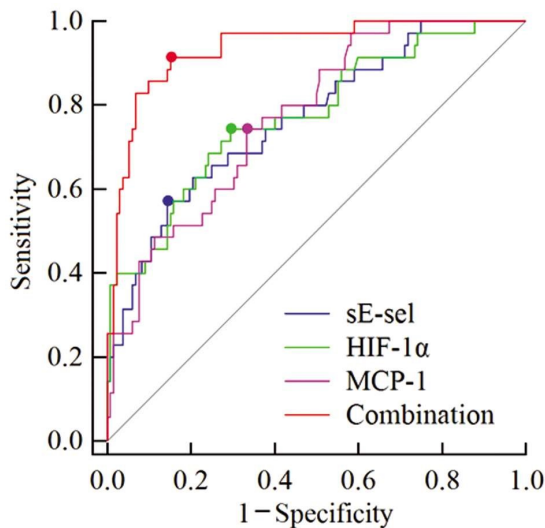


图 1 血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平预测糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum sE-sel, HIF-1 $\alpha$  and MCP-1 levels in predicting macular edema after cataract Phaco in diabetic patients

### 3 讨论

糖尿病性白内障主要因持续高血糖引起晶状体蛋白糖基化、晶状体氧化应激、晶状体渗透压改变等晶状体代谢紊乱,使晶状体蛋白质变性、混浊所致<sup>[2]</sup>。白内障 Phaco 能通过超声乳化并吸除变性、混浊的晶状体蛋白质,以恢复患者视力,尽管近年

来白内障 Phaco 技术取得较大进展,但由于糖尿病患者眼内炎症反应、氧化应激等病理变化更加强烈,导致术后黄斑水肿发生率仍然居高不下<sup>[4]</sup>。若及时发现和干预,可导致视力严重下降、视力残疾甚至致盲<sup>[3]</sup>。目前临床主要依靠黄斑区光学相干断层扫描来诊断黄斑水肿,虽具有重复性高、分辨率高和无创等优势,但常常发现延迟,因而有必要寻找可快速、简便预测糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿发生的指标,对指导临床早期预防和改善患者预后意义重大。

研究证实,炎症反应和血管生成是黄斑水肿形成的重要机制,炎症反应能损伤血-视网膜屏障导致内皮通透性增加,在各种因素影响下病理性新生血管形成也可增加血-视网膜屏障通透性,使黄斑区毛细血管渗漏致黄斑中心视网膜导致黄斑水肿<sup>[4]</sup>。E-sel 又称白细胞-内皮细胞粘附分子 2,在血管内皮细胞被内毒素或炎性细胞因子激活时表达,内皮细胞表面的 E-sel 能介导白细胞黏附于血管内皮,以促进血管内皮炎症发生发展<sup>[5]</sup>。实验报道,注射抗体下调 E-sel 表达后能减少糖尿病大鼠视网膜白细胞黏附和浸润,改善视网膜炎症<sup>[5]</sup>。Giblin 等<sup>[6]</sup>实验也指出,下调 E-sel 能减轻体内外视网膜炎症模型的炎症反应。sE-sel 是内皮细胞表面 E-sel 裂解于循环中的产物,能很好地反映 E-sel 表达状态<sup>[5]</sup>。DR 是导致糖尿病患者黄斑水肿的重要原因之一<sup>[7]</sup>。有学者报道,血清 sE-sel 与 DR 发生发展有关<sup>[8]</sup>。因此推测 sE-sel 可能与糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿有关。本研究结果显示,糖尿病性白内障血清 sE-sel 水平升高,为影响糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的独立危险

因素,说明血清 sE-sel 水平升高会增加糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿风险。其机制可能是,血清 sE-sel 升高表示 E-sel 高表达,E-sel 由炎性细胞损伤血管内皮释放,自身也介导白细胞参与炎症反应,E-sel 升高能通过增强炎症反应加剧血 - 视网膜屏障损伤导致白内障 Phaco 后黄斑水肿风险增加<sup>[9]</sup>。

HIF-1 $\alpha$  是缺氧调节下表达的一种可感知细胞中氧水平并据此调节细胞代谢活动的转录调节因子,正常水平的 HIF-1 $\alpha$  能控制基因表达以维持缺氧条件下细胞组织稳定,但高水平 HIF-1 $\alpha$  能通过多种途径导致组织损伤<sup>[20]</sup>。缺氧环境下 HIF-1 $\alpha$  高表达还能上调血小板源性生长因子、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胎盘生长因子、血管生成素样蛋白 2 等促血管生成因子表达,以促进新生血管形成<sup>[6]</sup>。在高糖诱导的视网膜微血管内皮细胞功能障碍模型中,下调 HIF-1 $\alpha$  能减轻视网膜炎症反应和血管生成<sup>[21]</sup>。蔡晖等<sup>[22]</sup>也报道,HIF-1 $\alpha$  过表达可促进视网膜血管内皮细胞炎症反应和血管生成。临床研究指出,血清 HIF-1 $\alpha$  与视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿患者黄斑水肿程度有关<sup>[23]</sup>。但关于 HIF-1 $\alpha$  与糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的关系尚不清楚。本研究结果显示,糖尿病性白内障血清 HIF-1 $\alpha$  水平升高,为影响糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的独立危险因素,说明血清 HIF-1 $\alpha$  水平升高会增加糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿风险。其机制可能是,HIF-1 $\alpha$  升高能上调促血管生成因子特别是 VEGF 表达,促进病理性新生血管生成,加重血 - 视网膜屏障通透性导致糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿风险增加<sup>[24]</sup>。同时 HIF-1 $\alpha$  受炎症反应引起的低氧微环境影响,HIF-1 $\alpha$  升高间接反映炎症反应增强,通过增加血 - 视网膜屏障通透性导致黄斑水肿风险增加<sup>[25]</sup>。

MIP-1 是由淋巴细胞、单核/巨噬细胞等活化时产生的一种趋化因子,又称 C-C 基序趋化因子 3,能结合 C-C 基序趋化因子受体(C-C motif chemokine receptor, CCR)1/3/5 诱导单核细胞、巨噬细胞、嗜碱性粒细胞、临床细胞等迁移和浸润,并诱导肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1/2 等炎性细胞因子表达,促进炎症发生发展<sup>[7]</sup>。MCP-1 在脂多糖诱导的小鼠视网膜血管内皮中高表达,下调 MCP-1 能减少视网膜和玻璃体炎症细胞浸润<sup>[26]</sup>。Rangasamy 等<sup>[27]</sup>实验报道,眼内注射重组 MCP-1 能抑制 DR 小鼠视网膜组织和人视网膜内皮组织中单核/巨噬细胞浸润,改善血 - 视网膜屏障损伤。临床研究指出,DR 合并糖尿病黄斑水肿血清 MCP-1 水平升高<sup>[28]</sup>。但关于 MCP-1 与糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的关系尚不清楚。本研究结果显示,糖尿病性白内障血清 MCP-1 水平升高,为影响糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的独立危险因素,说明血清 MCP-1 水平升高会增加糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿风险。其机制可能是 MCP-1 升高能结合 CCR1/3/5 诱导更多的免疫细胞聚集于视网膜,并激活视网膜小胶质细胞释放大炎症因子,加剧糖尿病性白内障患者视网膜炎症反应,破坏血 - 视网膜屏障通透性,进而增加白内障 Phaco 后黄斑水肿风险增加<sup>[29]</sup>。

本研究结果还发现,T2DM 病程延长、增殖型 DR 和 HbA1c 升高为影响糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的独立危险因素。考虑原因,可能是 T2DM 病程延长会增加糖尿病患者血糖控制难度,HbA1c 升高也反映血糖控制较差,会加重

视网膜损伤,因此黄斑水肿风险更高<sup>[30]</sup>。合并增殖型 DR 后可加剧血 - 视网膜屏障破坏,导致黄斑区毛细血管渗漏而引起黄斑水肿<sup>[17]</sup>。本研究通过绘制 ROC 曲线发现,血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平预测糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿的 AUC 为 0.768、0.775、0.773,血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平联合预测 AUC 为 0.936,较血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平单独预测显著增加。这说明检测血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平有助于糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿预测,同时检测血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平能更好地预测黄斑水肿发生。

综上所述,糖尿病性白内障血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平升高,并且与白内障 Phaco 后黄斑水肿发生密切相关,血清 sE-sel、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1 水平联合对糖尿病患者白内障 Phaco 后黄斑水肿具有较高的预测价值。

#### 参考文献(References)

- [1] 潘威,王梦龙,徐瑶,等. 1990-2019 年中国糖尿病肾脏疾病的疾病负担及其危险因素分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2023, 39(8): 576-586
- [2] 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
- [3] 陈丽娟,郝晨宇,徐晶晓,等. 糖尿病性白内障患者超声乳化术后黄斑水肿的发病情况[J]. 中国医药导报, 2016, 13(3): 122-125
- [4] 王滨,马华锋,李会,等. 糖尿病性黄斑水肿流行病学及发病机制的研究进展[J]. 眼科新进展, 2023, 43(8): 667-672
- [5] Kasza M, Meleg J, Vardai J, et al. Plasma E-selectin levels can play a role in the development of diabetic retinopathy [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017, 255(1): 25-30
- [6] 朱培,唐梦燕,闫东梅. HIF-1 $\alpha$  及其相关信号转导通路在疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(13): 1650-1653, 1657
- [7] Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101(Pt B): 107598
- [8] Siddiqui K, George TP, Mujammami M, et al. The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 2(14): 1072288
- [9] 陈焱,李志洪. 血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  及 Hcy 与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(2): 220-223
- [10] Reddy S, Amutha A, Rajalakshmi R, et al. Association of increased levels of MCP-1 and cathepsin-D in young onset type 2 diabetes patients (T2DM-Y) with severity of diabetic retinopathy[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(5): 804-809
- [11] 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]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398
- [12] Feder RS, Olsen TW, Prum BE Jr, et al. Comprehensive adult medical eye evaluation preferred practice pattern (®) guidelines[J]. Ophthalmology, 2016, 123(1): P209-P236
- [13] Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography[J]. Ophthalmology, 2007, 114(5): 881-889
- [14] 殷秀丽,陈卓,付安安,等. 白内障超声乳化术对糖尿病患者角膜内皮细胞和中央角膜厚度影响 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(11): 2159-2162, 2119

- [5] 薛志杰. 特发性膜性肾病的临床治疗进展 [J]. 天津医科大学学报, 2022, 28(3): 336-338
- [6] 夏林, 黄秋萍, 曹秋夏, 等. 他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效及对血清 PLA2R 抗体、Kim-1 水平的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(2): 158-161
- [7] Leandro M, Isenberg DA. Rituximab - The first twenty years [J]. *Lupus*, 2021, 30(3): 371-377
- [8] 杨晶晶, 沈蕾. 利妥昔单抗治疗对特发性膜性肾病患者外周血 T 淋巴细胞亚群影响的研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(10): 134-138
- [9] 解放军肾脏病研究所学术委员会. 特发性膜性肾病的诊断及治疗规范 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2004, 13(6): 558-559
- [10] Yan Z, Hu L, Xu G. Immunosuppressive Treatments for Idiopathic Membranous Nephropathy: A Pilot Study According to Histopathological Stages [J]. *Am J Med Sci*, 2022, 363(5): 444-451
- [11] Uncanin S, Dziedzic J, Serdarevic N, et al. Idiopathic Membranous Nephropathy and Treatment Related Complications [J]. *Med Arch*, 2020, 74(3): 228-232
- [12] 户庆峰, 王军涛, 王学珍. 利妥昔单抗联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病疗效及对血清磷脂酶 A2 受体抗体表达的影响 [J]. 广东医学, 2021, 42(5): 598-602
- [13] 王钢, 沈兰. 特发性膜性肾病中医、中西医结合辨析经验 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(1): 1-5
- [14] 万兴运, 付文科, 王滨, 等. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病有效性与安全性的 meta 分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(1): 47-52
- [15] 杨晶晶, 沈蕾. 利妥昔单抗治疗对特发性膜性肾病患者外周血 T 淋巴细胞亚群影响的研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(10): 134-138
- [16] 杨友卫, 李玲玲, 李萨萨, 等. 国产利妥昔单抗治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的疗效及安全性 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(13): 2533-2536
- [17] Zou PM, Li H, Cai JF, et al. A Cohort Study of Incidences and Risk Factors for Thromboembolic Events in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy [J]. *Chin Med Sci J*, 2018, 33(2): 91-99
- [18] 刘祥, 胡志娟. 利妥昔单抗在肾脏病中的应用 [J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(1): 78-82
- [19] 付平, 苟慎菊. 利妥昔单抗在肾脏疾病中的应用 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2017, 26(1): 50-51
- [20] 龙泉, 朱淳, 龙飞, 等. 成人特发性膜性肾病患者外周血中调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞 17 的比例变化研究 [J]. 世界临床药物, 2017, 38(7): 450-456
- [21] Stangou M, Bantis C, Skoularopoulou M, et al. Th1, Th2 and Treg/T17 cytokines in two types of proliferative glomerulonephritis [J]. *Indian J Nephrol*, 2016, 26(3): 159-166
- [22] Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3): 283-297
- [23] 徐军, 黄莉, 牟洪宾. 利妥昔单抗辅助小剂量甲泼尼龙对特发性膜性肾病外周血 VDBP、Th17/Treg 水平的影响 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(11): 1468-1472
- [24] 崔彩侠, 高佩茹, 徐鹏, 等. PLA2R 和 THSD7A 在特发性膜性肾病中的临床应用评价 [J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(9): 1167-1171
- [25] 刘纯玲, 王述蕃, 耿晓东, 等. 利妥昔单抗或他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效比较 [J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(6): 421-425

## (上接第 4750 页)

- [15] 毛俊峰, 刘双珍, 阎元奎, 等. 糖尿病大鼠视网膜 E-选择素的表达及意义 [J]. 眼视光学杂志, 2007, 9(2): 94-96
- [16] Giblin MJ, Smith TE, Winkler G, et al. Nuclear factor of activated T-cells (NFAT) regulation of IL-1 $\beta$ -induced retinal vascular inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(12): 166238
- [17] 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
- [18] 薛晓辉, 马庆祥. 血清 VEGF 与 SE-选择素在糖尿病视网膜病变患者中的表达及意义 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(10): 1316-1317, 1320
- [19] 张志红, 张坤丽. 糖尿病性黄斑水肿与血清 E-选择素的相关性分析 [J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(9): 1697-1698
- [20] 周宇, 刘永磊, 樊玉娟, 等. 缺氧诱导因子在炎症性疾病中的研究进展 [J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5170-5176
- [21] 蔡晖, 宋颖, 石华宗, 等. miR-519d-3p 靶向 HIF-1 $\alpha$  抑制高糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞功能障碍及血管生成 [J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(7): 1087-1092
- [22] 蔡晖, 石华宗, 杨豫湘. 过表达缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 对体外培养人视网膜微血管内皮细胞增殖、炎症反应及血管生成的影响 [J]. 眼科新进展, 2019, 39(1): 32-35
- [23] 孙建标, 王艳军, 李咏梅. 血清 VEGF、sVEGFR-1、HIF-1 $\alpha$  的表达在 RVO 合并不同程度黄斑水肿患者的表达及患者预后观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(1): 87-91
- [24] 贺梦霞, 谢洁, 孟倩丽. 缺氧诱导因子对糖尿病视网膜病变调控作用的研究现状与进展 [J]. 中华眼底病杂志, 2021, 37(8): 661-664
- [25] Malkov MI, Lee CT, Taylor CT. Regulation of the hypoxia-inducible factor (HIF) by pro-inflammatory cytokines [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2340
- [26] Huang H, Jing G, Wang JJ, et al. ATF4 is a novel regulator of MCP-1 in microvascular endothelial cells [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2015, 4(12): 31
- [27] Rangasamy S, McGuire PG, Franco Nitta C, et al. Chemokine mediated monocyte trafficking into the retina: role of inflammation in alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e108508
- [28] Fu J, Zhu J. Relationship among serum homocysteine, intercellular adhesion molecule-1, monocyte chemoattractant protein-1, and visual impairment in diabetic macular edema [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2022, 32(1): 57-60
- [29] 荆大兰, 苏捷, 王薇. 单核细胞趋化蛋白-1 在糖尿病视网膜病变中的作用研究进展 [J]. 中华眼底病杂志, 2021, 37(1): 77-81
- [30] 甄宏, 高云, 高文捷. 术前糖化血红蛋白水平与 2 型糖尿病患者超声乳化术后黄斑区结构功能改变的关系分析 [J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(7): 593-597