

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.058

血清 asprosin、microRNA-20a-5p、miR-137 在糖尿病性视网膜病变的水平变化及临床意义*

王敏¹ 孙志敏¹ 周跃¹ 顾文婷² 孙杏红^{3Δ}

(1 南通大学第二附属医院眼科 江苏南通 226000; 2 南京医科大学附属苏州医院眼科 江苏苏州 215000;

3 南京鼓楼医院眼科 江苏南京 210000)

摘要 目的: 探讨血清 asprosin、microRNA-20a-5p、miR-137 在糖尿病性视网膜病变的水平变化及临床意义 **方法:** 选取 2022.4-2024.4 于医院收治的 2 型糖尿病患者 (T2DM 组) 120 例, 并根据是否发生 DR 分为 DR 组 60 例, 非 DR 组 60 例, 在 DR 组内按照疾病的严重程度分为 PDR 40 例以及 NPDR 20 例, 选取 40 例健康体检者为对照组, 对比分析相关指标。 **结果:** 与对照组相比 asprosin、miR-137 在 T2DM 患者中均升高, miRNA-20a-5p 降低 ($P < 0.05$)。DR 组患者年龄、HbA1c、FPG、LDL-C、asprosin、miR-137 高于 NDR 组, 病程长于 NDR 组, miR-20a-5p 低于 NDR 组 ($P < 0.05$)。PDR 组中病程、空腹血糖、糖化血红蛋白、asprosin 和 miR-137 高于 NPDR 组, miR-20a-5p 低于 NPDR 组 ($P < 0.05$)。病程、空腹血糖、糖化血红蛋白、asprosin 和 miR-137 属于 DR 发生的独立危险因素, 而 miR-20a-5p 为独立保护因素。 **结论:** 血清中 asprosin、microRNA-20a-5p、miR-137 的水平变化 T2DM 并发 DR 密切相关, 可能成为 DR 防治的监测指标及靶点。

关键词: 2 型糖尿病; 糖尿病性视网膜病变; asprosin; microRNA-20a-5p; miR-137

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)22-4393-04

Level Changes and Clinical Significance of Serum Asprosin, microRNA-20a-5p, and miR-137 in Diabetic Retinopathy*

WANG Min¹, SUN Zhi-min¹, ZHOU Yue¹, GU Wen-ting², SUN Xing-hong^{3Δ}

(1 Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226000, China;

2 Department of Ophthalmology, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu, 215000, China;

3 Department of Ophthalmology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the changes and clinical significance of serum asprosin, microRNA-20a-5p, and miR-137 levels in diabetic retinopathy. **Methods:** 120 patients (T2DM group) with type 2 DM were selected for 2022.4-2024.4 patients in DR group, 60 patients in non-DR group, and 40 PDR and NPDR 20 cases in DR group, 40 healthy examination patients were selected as the control group, and relevant indicators were analyzed. **Results:** Compared with controls, asprosin and miR-137 were increased in T2DM patients, and miRNA-20a-5p was decreased ($P < 0.05$). In the DR group, their age, HbA1c, FPG, LDL-C, asprosin, and miR-137 were higher than the NDR group, their disease duration was longer than the NDR group, and their miR-20a-5p was lower than the NDR group ($P < 0.05$). In the PDR group, disease course, fasting glucose, hemoglobin A1c, asprosin and miR-137 were higher than that in the NPDR group, miR-20a-5p was lower than that in the NPDR group ($P < 0.05$). Disease duration, fasting glucose, HbA1c, asprosin and miR-137 were independent risk factors for the development of DR, while miR-20a-5p was an independent protective factor. **Conclusion:** The levels of asprosin, microRNA-20a-5p and miR-137 in serum are closely related between T2DM and DR, which may become the monitoring index and target of DR prevention and treatment.

Key words: Type 2 diabetes; Diabetic retinopathy; Asprosin; miR-20a-5p; miR-137

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

Article ID: 1673-6273(2024)22-4393-04

前言

2 型糖尿病血糖、血脂等相关因素控制不良时可能导致慢性微血管并发症, 如糖尿病性视网膜病变 (DR), 其已经成为成

人失明的主要原因之一^[1,2]。asprosin 与 T2DM 的发生发展存在密切关系, 但其在 T2DM 并发 DR 的患者中的改变情况与相关机制暂不明确^[3]。在 T2DM 中, miRNA 的失调可参与氧化应激、炎症反应、细胞损伤、组织修复等多个过程。其中 miR-20a-5p

* 基金项目: 江苏省自然科学基金项目 (BK2020096)

作者简介: 王敏 (1993-), 女, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 糖尿病性视网膜病变, E-mail: minwang0312@163.com

Δ 通讯作者: 孙杏红 (1989-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病、晶体疾病、眼眶疾病, E-mail: sunxinghong1989@163.com

(收稿日期: 2024-06-12 接受日期: 2024-07-06)

和 miR-137 被发现能够通过影响炎症通路导致 T2DM 并发 DR^[4,5]。目前关于血清 asprosin、miR-20a-5p、miR-137 在 DR 中的水平变化与相关临床意义的研究较少,基于此,本文对上述三种物质在 DR 患者血清中的表达水平进行检测,并进一步分析其与 DR 发生发展间的关系,以期对 DR 的早期防治提供新的指标及靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022.4-2024.4 于收治的 2 型糖尿病患者 120 例列入 T2DM 组,根据是否伴发 DR 分为 DR 组 60 例,非 DR(NDR)组 60 例,DR 组中又分为非增殖期 DR 患者(NPDR)和增殖期 DR 患者(PDR),以及来自我院的健康对照组(NC)40 例。其中 T2DM 组男 60 例,女 60 例,平均年龄(55.45± 12.34)岁,NC 组男 20 例,女 20 例,平均年龄(53.69± 13.47)岁。T2DM 及 NC 组研究对象资料比较无差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳排标准

纳入标准:DR 组和 T2DM 组患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》诊断标准;DR 组患者符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》诊断标准;DR 患者未接受任何抗 DR 治疗;知情同意。排除标准:合并有 2 型糖尿病以外类型糖尿病或其他代谢性疾病者;患有其他眼科疾病;3

个月内进行过手术者。

1.3 检测指标及方法

采集静脉血,离心取上清液保存于 -80℃ 冰箱。使用 ELISA 检测血清中 asprosin 水平。使用 RNA 提取试剂盒提取各血清样本中的总 RNA,并使用 Prime Script RT 试剂盒进行反转录得到 cDNA。构建反应体系,并进行检测。

收集 T2DM 患者性别、年龄、BMI、病程、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FPG、HbA1c。

1.4 统计学方法

SPSS 26.0 分析,符合正态分布的计量资料用 Student t 检验,不符合正态分布的计量资料用 U 检验;计数资料用 χ^2 检验;影响因素分析用 Logistic 回归分析模型。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 asprosin、miRNA-20a-5p、miR-137 的表达情况比较

与 NC 组相比,T2DM 组 asprosin 升高[(369.40± 169.20)vs (1281.00± 318.70)],miRNA-20a-5p[(1.02± 0.04)vs(0.59± 0.12)]降低,miR-137[(1.02± 0.04)vs(1.49± 0.16)]增加($P<0.05$)。

2.2 T2DM 患者伴发 DR 的单因素分析

DR 组患者年龄、HbA1c、FPG、LDL-C、asprosin、miR-137 高于 NDR 组,病程长于 NDR 组,miR-20a-5p 低于 NDR 组($P<0.05$)。

表 1 T2DM 患者并发 DR 的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of T2DM patients complicated by DR

Term	DR (60)	NDR (60)	$\chi^2/t/Z$	P
Gender (male/female)	30/30	30/30	0.000	>0.999
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	65.07± 10.30	59.98± 11.21	3.015	0.014*
Course [M(P_{25} , P_{75})]	11.00 (8.50, 16.50)	9.00 (5.50, 12.00)	3.788	0.001**
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	26.01± 3.12	25.78± 2.66	1.911	0.072
Diastolic blood pressure (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	85.30± 10.88	87.21± 9.65	1.263	0.312
TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.45± 1.09	4.23± 1.22	0.618	0.527
TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.61± 0.34	1.72± 0.40	0.901	0.424
HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.96± 0.21	1.08± 0.34	0.909	0.116
LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.11± 0.21	2.52± 0.19	2.091	0.011*
FPG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	10.49± 1.05	7.26± 0.98	13.921	0.006**
HbA1c (% , $\bar{x} \pm s$)	7.81± 0.52	6.01± 0.49	10.012	0.002**
asprosin (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	1537.00± 199.10	1005.00± 143.80	16.960	0.000***
miR-20a-5p ($\bar{x} \pm s$)	0.49± 0.04	0.69± 0.08	17.321	0.000***
miR-137 ($\bar{x} \pm s$)	1.62± 0.09	1.35± 0.08	17.368	0.000***

Note: *: $P<0.05$; **: $P<0.01$; ***: $P<0.001$.

2.3 一般资料及血清中 asprosin、miRNA-20a-5p、miR-137 比较

PDR 组中病程、FPG、HbA1c、asprosin、miR-137 高于 NPDR 组,miR-20a-5p 低于 NPDR 组($P<0.05$)。

2.4 T2DM 患者并发 DR 的多因素 Logistic 回归分析

病程、FPG、HbA1c、asprosin 是 DR 发生的独立危险因素,而

miR-20a-5p 是 DR 发生的独立保护因素($P<0.05$)。

3 讨论

本研究发现与健康受试者相比,T2DM 患者中血清 asprosin 明显升高。与陈晓红团队^[6]的研究结果相一致,分析可

表 2 一般资料及血清中 asprosin、miRNA-20a-5p、miR-137 比较
Table 2 General data and comparison of asprosin, miRNA-20a-5p, and miR-137 in serum

Term	NPDR	PDR	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
Gender (male/female)	20/20	10/10	0.000	>0.999
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	65.89 \pm 10.01	67.65 \pm 11.71	1.609	0.102
Course [M (P_{25} , P_{75})]	14.00 (7.50, 19.00)	10.00 (8.00, 12.00)	3.793	0.041*
LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.66 \pm 0.31	2.89 \pm 0.28	1.115	0.059
FPG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	9.09 \pm 0.58	11.51 \pm 0.23	3.412	0.009**
HbA1 (% , $\bar{x} \pm s$)	6.99 \pm 0.20	7.35 \pm 0.19	3.518	0.027*
asprosin (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	1320.00 \pm 100.08	1519.24 \pm 117.24	10.354	0.002**
miR-20a-5p ($\bar{x} \pm s$)	0.53 \pm 0.03	0.41 \pm 0.05	5.045	0.001**
miR-137 ($\bar{x} \pm s$)	1.44 \pm 0.08	1.69 \pm 0.04	8.921	0.000***

Note: *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$.

表 3 T2DM 患者并发 DR 的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate logistic regression analysis of T2DM patients complicated by DR

Term	β	S.E	Wald	OR	95% CI	<i>P</i>
Course	0.609	0.190	13.876	2.116	1.308~1.499	0.001
FPG	1.239	0.269	8.792	1.263	1.864~8.081	0.037
HbA1	0.868	0.357	4.919	1.989	1.055~4.578	0.025
asprosin	0.074	0.021	4.515	1.553	1.002~1.229	0.037
miR-20a-5p	-1.298	0.110	8.012	0.276	0.154~0.515	0.006
miR-137	1.329	0.371	6.099	2.960	1.219~9.832	0.009

知: asprosin 可参与调控食欲、脂肪代谢、氧化应激等多个过程, 与 2 型糖尿病等代谢性疾病密切相关, 并在其中发挥促进作用。miRNA 可通过以细胞外囊泡为载体, 进而成为组织器官间通讯的重要介质, 而在 T2DM 并发其他器官病变^[7], 如: 糖尿病性视网膜病变时, miRNA 可能作为胰岛等代谢器官与视网膜之间的沟通桥梁, 并促进了 DR 的发生发展。本研究发现与健康组对比, T2DM 组 miR-20a-5p 下调, 与王涛等人^[8]的研究结果一致; 而 T2DM 组中 miR-137 的相对含量上调, 与杨娜等人^[9]的研究结果一致。miRNA 的含量变化可能可以作为 T2DM 发生发展的预测手段。

本研究发现: DR 组中 asprosin 的表达高于 NDR 组。分析可知: asprosin 作为 T2DM 的重要参与者, 其在 DR 中也发挥着促进作用。循环系统中 asprosin 的升高将促进血糖和血脂的升高, 并分别通过增加视网膜内的糖基化蛋白促进视网膜内血管管腔闭塞, 增加视网膜内甘油三酯等血脂成分沉积造成血液粘稠度增加, 视网膜组织缺血缺氧, 以此间接促进 DR 的发生发展。此外, 本研究还发现 T2DM 伴发 DR 组患者血清中 miR-20a-5p 的相对水平比 NDR 组降低, 而 miR-137 的相对水平下降, 支持了 Shu Shi 研究团队^[10]的观点。分析可知: miR-20a-5p 的抑制被证实可以激活 NF- κ B 炎症信号通路, 并促进炎症因子 TNF- α 的表达, 加重了视网膜局部的炎症, 成为 DR 发生的先决条件之一。miR-137 则可以通过另一条通路, SOX2 通路促进高糖诱导的人系膜细胞氧化应激和炎症, 成为

促进 DR 发生的因素之一。此外, 本研究发现, DR 组中患者的年龄、病程、HbA1、FPG、LDL-C 均高于 NDR 组, 与刘迪等人^[11]单纯描述目的指标的变化不同, 本研究对患者一般资料及生化水平的研究为后续进一步评估不同程度 DR 中各类指标的变化水平提供实验依据, 此为本文的创新点之一。

本研究还探索了不同程度的 DR 患者, PDR 组中病程、FPG、HbA1、asprosin、miR-137 高于 NPDR 组, miR-20a-5p 低于 NPDR 组 ($P < 0.05$)。在此基础上, 本研究还发现了病程、asprosin、miR-20a-5p、miR-137 在不同程度 DR 中的明显差异性。由于 PDR 患者的临床症状较 NPDR 患者更为显著, 这可能是由于 PDR 患者的血糖、血脂控制不佳, 不仅加重了视网膜局部血管闭塞、炎症反应、血栓形成等风险, 同时也延长了疾病的病程。此外, 有研究表明 asprosin 可以通过影响脂肪代谢进而促进 DR 的发生发展^[12]; miR-20a-5p 的降低会直接影响血管内皮细胞的凋亡与自噬, 进而影响毛细血管的新生, 加重 DR 的严重程度; miR-137 的增加会促进高糖环境下人静脉内皮细胞的增殖功能障碍, 可能加重 DR 的严重程度。本研究的结果支持上述观点。此外, 本研究对一般资料及血清 asprosin、miR-20a-5p、miR-137 在不同程度 DR 患者中的水平变化进行了探索, 是本文的创新性之一。最后, 本研究多因素 Logistic 回归分析发现: 病程、FPG、HbA1、asprosin 是 DR 发生的独立危险因素, miR-20a-5p 是独立保护因素。分析原因为 asprosin 会增加血糖、血脂, miR-20a-5p 的降低以及 miR-137 的升高会增加

炎症因子的产生,进而促进了 DR 的发生发展,但具体机制有待深入研究。

血清中 asprosin、microRNA-20a-5p、miR-137 的水平变化 T2DM 并发 DR 密切相关,可能成为 DR 防治的监测指标及靶点。

参考文献(References)

- [1] Shojima N, Yamauchi T. Progress in genetics of type 2 diabetes and diabetic complications[J]. *J Diabetes Investig*, 2023, 14(4): 503-515.
- [2] Zhou J, Chen B. Retinal Cell Damage in Diabetic Retinopathy[J]. *Cells*, 2023, 12(9): 1342.
- [3] Boz jB, Aytürk Salt S, Salt Ö, et al. Association Between Plasma Asprosin Levels and Gestational Diabetes Mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 2515-2521.
- [4] Li X, Guo C, Chen Y, et al. Long non-coding RNA SNHG16 regulates E2F1 expression by sponging miR-20a-5p and aggravating proliferative diabetic retinopathy [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2021, 99(11): 1207-1216.
- [5] 熊丹.miR-20a-5p 与 VEGF 在视网膜新生血管形成中的作用[D]. 南华大学, 2021.
- [6] 陈晓红,郭志新,甘甜.2 型糖尿病视网膜病变患者血清白脂素水平的变化及意义[J].*临床内科杂志*, 2022, 39(3): 171-174.
- [7] Chao Y, Gu T, Zhang Z, et al. The role of miRNAs carried by extracellular vesicles in type 2 diabetes and its complications [J]. *J Diabetes*, 2023, 15(10): 838-852.
- [8] 王涛,崔月玲,王晓聪,等.糖尿病性视网膜病变患者血清 microRNA-20a-5p、VEGF 水平变化及其临床意义[J].*中国现代医学杂志*, 2021, 31(21): 20-25.
- [9] 杨娜,张月玲,付燕,等.血清 miR-137、Notch1 表达与糖尿病视网膜病变的关系[J].*中国医药导报*, 2023, 20(18): 73-77.
- [10] Shu S, Xu Z, Lu H, Li Z, et al. CircHOMER1 aggravates oxidative stress, inflammation and extracellular matrix deposition in high glucose-induced human mesangial cells [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2022, 27(12): 983-993.
- [11] 刘迪.血清 miRNA-15b、IGF-1 在 2 型糖尿病患者中变化及与糖尿病视网膜病变的相关性[J].*医药论坛杂志*, 2022, 43(20): 36-39.
- [12] 黄庆先,胡文超,何兰杰.血清 asprosin 与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J].*国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40(6): 372-375.
- [9] Chen X, Wang W, Cui P, et al. Evidence of MRI image features and inflammatory biomarkers association with low back pain in patients with lumbar disc herniation [J]. *Spine J*, 2024, S1529-9430 (24): 00079-2.
- [10] 陈晓荣,秦少华,周林江,等.腰椎间盘突出症突出物自然吸收与腰椎曲度的相关性研究[J].*安徽医药*, 2022, 26(9): 1839-1842.
- [11] 马文玲,董馥闻,王玉玲,等. MRI 腰椎曲度参数对腰椎间盘突出症患者椎间孔镜术后疗效的评价 [J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2022, 20(3): 273-275.
- [12] Jiang Y, Zuo R, Yuan S, et al. Prognosis Evaluation of MRI Combined with Magnetic Resonance Myelography on Lumbar Disc Herniation after Transforaminal Endoscopic Discectomy [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 2895575.
- [13] 袁海波,李东亚,潘彬,等.高位腰椎间盘突出症矢状面相关因素分析[J].*中国组织工程研究*, 2023, 27(31): 4984-4989.
- [14] 杨泽希,于森,赵文奎,等. 35 岁以下腰椎间盘突出症患者的脊柱-骨盆矢状位序列特征[J].*中国微创外科杂志*, 2023, 23(4): 272-278.

(上接第 4350 页)

- [4] Zhang Y, Chu J, Xia Y, et al. Research Trends of Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy in the Treatment of Lumbar Disc Herniation Over the Past Decade: A Bibliometric Analysis [J]. *J Pain Res*, 2023, 16: 3391-3404.
- [5] Qu L, Wang Y, Wang F, et al. Surgical outcomes of percutaneous endoscopic lumbar discectomy in obese adolescents with lumbar disc herniation[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24(1): 710.
- [6] Ren G, Liu L, Zhang P, et al. Machine Learning Predicts Recurrent Lumbar Disc Herniation Following Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy[J]. *Global Spine J*, 2024, 14(1): 146-152.
- [7] Yang J, Luan H, Ren J, et al. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for single and double segment lumbar disc herniation with sciatic scoliosis in adults: a retrospective study [J]. *BMC Surg*, 2024, 24(1): 41.
- [8] Jiang L, Du X, Pan Z, et al. Lumbar disc herniation in juveniles: A case-control study of MRI characteristics and etiological insights[J]. *J Orthop Res*, 2023, 41(12): 2685-2693.