

周霄贇, 文杭, 王超越, 等. 血清 SCUBE-1、miR-141-3p 及 Periostin 水平与糖尿病视网膜病变眼底病变程度的关系[J]. 中南医学科学杂志, 2025, 53(6): 1117-1120.

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2025.06.044

· 临床医学 ·

血清 SCUBE-1、miR-141-3p 及 Periostin 水平与糖尿病视网膜病变眼底病变程度的关系

周霄贇¹, 文杭¹, 王超越¹, 戴秋白²

1. 上海市中医药大学附属曙光医院眼科, 上海 201203; 2. 上海市宝山区中西医结合医院眼科, 上海 201900

[摘要] 目的 分析人 CUB 域 EGF 样信号肽 1 (SCUBE-1)、miR-141-3p 及骨膜蛋白 (Periostin) 水平与糖尿病视网膜病变 (DR) 眼底病变程度的关系。方法 选择 DR 患者 103 例作为 DR 组, 无 DR 患者 44 例作为无 DR 组, 另选取健康体检者 40 例作为对照组。比较 3 组血清 SCUBE-1、miR-141-3p 和 Periostin 水平, 采用多因素 Logistic 回归分析 DR 发生的影响因素, 并比较增殖型与非增殖型 DR 患者各血清指标水平。结果 DR 组与无 DR 组 FBG、2hPG、HbA1c 及血清 SCUBE-1、Periostin 水平均高于对照组, miR-141-3p 水平低于对照组 ($P < 0.05$); DR 组血清 SCUBE-1、Periostin 水平高于无 DR 组, miR-141-3p 水平低于无 DR 组 ($P < 0.05$)。SCUBE-1 和 Periostin 是 DR 发生的危险因素, miR-141-3p 为其保护因素 ($P < 0.05$)。增殖型 DR 患者血清 SCUBE-1、Periostin 水平高于非增殖型 DR, miR-141-3p 水平低于非增殖型 DR ($P < 0.05$)。结论 DR 患者血清 SCUBE-1、Periostin 呈高表达, miR-141-3p 呈低表达, 三者与眼底病变状况密切相关。

[关键词] 糖尿病视网膜病变; SCUBE-1; miR-141-3p; Periostin

[中图分类号] R587.2

[文献标识码] A

Association between levels of serum SCUBE-1, miR-141-3p, and Periostin and fundus lesions in diabetic retinopathy patients

ZHOU Xiaoyun¹, WEN Hang¹, WANG Chaoyue¹, DAI Qiubai²

1. Department of Ophthalmology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Department of Ophthalmology, Shanghai Baoshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201900, China

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the association between the levels of human CUB domain epidermal growth factor-like signal peptide 1 (SCUBE-1), miR-141-3p, Periostin, and the severity of fundus lesions in diabetic retinopathy (DR). **Methods** A total of 103 DR patients were assigned to the DR group, 44 diabetic patients without DR were assigned to the non-DR group, and 40 healthy individuals were assigned to the control group. Serum levels of SCUBE-1, miR-141-3p, and Periostin were compared among the three groups. Multivariate logistic regression was used to identify factors influencing DR occurrence. Serum indicators were also compared between proliferative and non-proliferative DR patients. **Results** The levels of FBG, 2hPG, HbA1c, and serum SCUBE-1 and Periostin in both the DR group and the non-DR group were higher than those in the control group, while the level of miR-141-3p was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The DR group had higher serum SCUBE-1 and Periostin levels but lower miR-141-3p levels than the non-DR group ($P < 0.05$). SCUBE-1 and Periostin were risk factors for DR, while miR-141-3p was its protective factor ($P < 0.05$). Proliferative DR patients showed higher SCUBE-1 and Periostin levels and lower miR-141-3p levels than non-proliferative DR patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum SCUBE-1 and Periostin are highly expressed, while miR-141-3p is lowly expressed in DR patients, and their levels are closely associated with fundus lesions.

[KEY WORDS] diabetic retinopathy; SCUBE-1; miR-141-3p; Periostin

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种常见的慢性代谢性疾病, 长期高血糖状态可导致多种并发症,

严重威胁患者健康。糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是 DM 最主要的微血管并发症之一, 其

[收稿日期] 2024-06-12

[修回日期] 2025-02-28

[作者简介] 周霄贇, 主管技师, 研究方向为眼科常见疾病的诊治, E-mail 为 zzzx1516@126.com。通信作者戴秋白, 主管技师, 研究方向为眼科常见疾病的诊治, E-mail 为 9875766@qq.com。

病理特征为视网膜微血管损伤和功能异常,是导致工作年龄人群不可逆的主要致盲原因之一^[1]。目前 DR 的诊断和病情评估主要依赖眼底镜和眼底彩色照相,但这些方法受医生主观经验及图像质量影响较大,存在一定的局限性^[2]。因此,寻找客观、可靠的血清生物标志物对 DR 的早期识别和病情评估具有重要意义。人 CUB 域 EGF 样信号肽 1(CUB domain EGF-like signaling peptide 1, SCUBE-1)是血小板活化的新标志物,其水平变化能体现血小板活化情况。血小板活化在 DR 发展中起关键作用^[3]。微小 RNA-141-3p(miRNA-141-3p, miR-141-3p)已被报道可通过抑制含 sushi 结构域蛋白 2 的表达促进视网膜母细胞瘤进展^[4],但其在 DR 中的作用尚不明确。由成骨细胞及其前体分泌的骨膜蛋白(Periostin),属于细胞外基质蛋白,可促进血管生成,并可能参与 DR 的病理进程^[5]。本研究旨在探讨 DR 患者血清中 SCUBE-1、miR-141-3p 及 Periostin 水平与眼底病变严重程度之间的关系,以期对 DR 的临床评估提供新的参考依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取本院 2022 年 4 月—2024 年 4 月 147 例糖尿病患者作为研究对象,所有受试者均同时满足《2010 年中国糖尿病防治指南更新解读》^[6]及《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》^[7]相关诊断标准。其中男 87 例,女 60 例,年龄 31~79 岁,平均(52.74±6.04)岁;体质指数(body mass index, BMI)17~32 kg/m²,平均(23.61±1.20)kg/m²;糖尿病病程 3~15 年,平均(7.38±1.16)年;吸烟史 39 例,饮酒史 21 例;合并高血压 28 例,高脂血症 24 例,冠心病 15 例。根据是否合并 DR 分为 DR 组($n=44$)和无 DR 组($n=103$)。另选取同期健康体检者 40 例作为对照组。所有受试者均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审批通过。

1.2 观察指标

1.2.1 基线资料收集 收集所有研究对象的基线资料,包括性别、年龄、BMI、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史及合并症情况。

1.2.2 血糖检测 采集所有受试者晨起空腹静脉血 4 mL,经离心(3 500 r/min, 10 min)后获取血清。采用全自动生化分析仪检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后 2 h 血糖(2-hour postprandial glucose, 2hPG)和糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)。

1.2.3 血清 SCUBE-1、Periostin 和 miR-141-3p 水平检测 采用酶联免疫吸附检测血清中 SCUBE-1 和 Periostin 水平,试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血清 miR-141-3p 表达水平, RNA 提取试剂盒及 cDNA 合成试剂盒分别购自北京康润诚业生物科技有限公司和北京赛百盛基因技术有限公司,引物由北京华大基因公司合成。反应条件:95 ℃ 预变性 3 min;95 ℃ 15 s, 60 ℃ 16 s, 72 ℃ 15 s, 共 40 个循环。以 U6 作为内参,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-141-3p 的相对表达量。

1.3 眼底 DR 检查

根据眼底检查结果判断 DR 分期,分为非增殖型 DR 和增殖型 DR。非增殖型 DR 表现为点状出血、微血管瘤、硬性渗出或视网膜微血管异常;增殖型 DR 表现为视网膜或视盘新生血管、玻璃体积血或视网膜脱离。比较 DR 组与无 DR 组各项基线资料及血清 SCUBE-1、miR-141-3p、Periostin 水平,并进一步比较非增殖型 DR 与增殖型 DR 患者上述指标的差异。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组各项基线资料比较

3 组各项基线资料比较差异无显著性($P < 0.05$;表 1)。

表 1 3 组各项基线资料比较

指标	对照组 ($n=40$)	无 DR 组 ($n=103$)	DR 组 ($n=44$)
男性/[例(%)]	26(65.0)	60(58.25)	27(61.36)
年龄/岁	52.30±6.04	51.88±5.92	53.12±6.12
BMI/(kg/m ²)	23.51±1.20	23.41±1.19	23.69±1.25
糖尿病病程/年	-	7.69±1.27	8.10±1.43
FBG/(mmol/L)	5.13±0.64	8.39±0.71 ^a	8.51±0.78 ^a
2hPG/(mmol/L)	7.12±0.65	10.79±1.86 ^a	11.25±2.06 ^a
HbA1c/%	5.01±0.52	10.12±1.28 ^a	10.04±1.33 ^a
吸烟史/[例(%)]	11(27.50)	26(25.24)	13(29.55)
饮酒史/[例(%)]	5(12.50)	15(14.56)	6(13.64)
高血压/[例(%)]	7(17.50)	20(19.42)	8(18.18)
高脂血症/[例(%)]	5(12.50)	16(15.83)	6(13.64)
冠心病/[例(%)]	3(7.50)	11(10.68)	4(9.09)

注:a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.2 3 组血清 SCUBE-1、miR-141-3p、Periostin 水平比较

DR 组与无 DR 组 FBG、2hPG、HbA1c 及血清 SCUBE-1、Periostin 水平均高于对照组,且 DR 组 SCUBE-1、Periostin 高于无 DR 组;DR 组与无 DR 组血清 miR-141-3p 水平低于对照组,且 DR 组低于无 DR 组($P<0.05$;表 2)。

表 2 3 组血清 SCUBE-1、miR-141-3p、Periostin 水平比较

指标	对照组 ($n=40$)	无 DR 组 ($n=103$)	DR 组 ($n=44$)
SCUBE-1/($\mu\text{g/L}$)	7.25 \pm 1.30	21.47 \pm 3.67 ^a	36.28 \pm 8.62 ^{ab}
miR-141-3p	1.01 \pm 0.24	0.76 \pm 0.12 ^a	0.47 \pm 0.09 ^{ab}
Periostin/(mg/L)	83.05 \pm 14.52	112.60 \pm 20.31 ^a	144.72 \pm 31.60 ^{ab}

注:a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与无 DR 组比较。

2.3 糖尿病患者 DR 发生的多因素分析

以糖尿病患者 DR 发生为因变量(赋值是=1,否=0),以血清指标水平为自变量(赋值均为原值输入),经多因素 Logistic 回归分析提示,除 miR-141-3p 为糖尿病 DR 的保护因素外,SCUBE-1、Periostin 均为危险因素($P<0.05$;表 3)。

表 3 糖尿病患者 DR 发生的多因素分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
SCUBE-1	1.026	0.172	22.196	<0.001	2.789(1.561~4.325)
miR-141-3p	-0.476	0.144	40.182	<0.001	0.621(0.410~0.879)
Periostin	0.899	0.125	31.945	<0.001	2.456(1.477~4.971)

2.4 不同眼底病变状况 DR 患者血清 SCUBE-1、miR-141-3p、Periostin 水平比较

增殖型 DR 组血清 SCUBE-1、Periostin 水平均高于非增殖型 DR 组,而 miR-141-3p 水平低于非增殖型 DR 组($P<0.05$;表 4)。

表 4 不同眼底病变状况 DR 患者血清 SCUBE-1、miR-141-3p、Periostin 水平比较

指标	非增殖型 DR 组 ($n=30$)	增殖型 DR 组 ($n=14$)
SCUBE-1/($\mu\text{g/L}$)	29.10 \pm 7.20	43.12 \pm 9.16 ^a
miR-141-3p	0.55 \pm 0.11	0.39 \pm 0.05 ^a
Periostin/(mg/L)	136.45 \pm 28.10	152.60 \pm 35.17 ^a

注:a 为 $P<0.05$,与非增殖型 DR 组比较。

3 讨论

中国居民糖尿病人数占比为全球之最,其会对

微血管系统造成损害,从而导致 DR 等微血管并发症的发生,是导致成人失明的关键性原因之一^[8]。随着近年来人们生活方式的转变,糖尿病发病率逐年攀升,进而使得 DR 的发病率呈逐年升高趋势,严重威胁患者身心健康。DR 的影响因素较多,包括细胞因子、遗传、糖脂代谢以及胰岛素抵抗等,多种因素共同作用介导了 DR 的发生、发展^[9]。其中长期处于高血糖状态下会导致患者眼部血流动力学出现紊乱,且糖基化终产物会分泌大量细胞因子,从而促使视网膜组织血流量的下降,进一步损害视网膜屏障,最终形成 DR^[10-11]。目前,临床上主要将 DR 按照疾病不同时期分作非增殖型 DR 与增殖型 DR^[12]。非增殖型 DR 往往存在血管内皮损伤以及视网膜内点状出血等表现,随着病情的进展,血管发生收缩以及毛细血管闭塞,进而使得视网膜缺血,最终促进新生血管的形成、玻璃体积血以及视网膜脱离^[12-13]。早期诊治对延缓 DR 进展具有极其重要的意义,亦是广大医务工作者亟待解决的难题。

本文结果发现,DR 组血清 SCUBE-1、Periostin 水平均高于无 DR 组,而血清 miR-141-3p 水平低于无 DR 组。且经多因素 Logistic 回归分析证实,血清 SCUBE-1、Periostin 水平均是糖尿病患者 DR 发生的危险因素,而 miR-141-3p 为其保护性因素。这与相关研究结果相吻合^[14-16],提示了上述血清学指标异常表达可能参与了 DR 的发生。考虑原因,血小板活化可能参与了 DR 发生、发展过程,而 SCUBE-1 属于血小板活化蛋白之一,广泛表达于内皮细胞以及血小板中,可伴随血小板活化逐渐进入血小板表面,可能通过调控血栓形成等过程介导 DR 的发生^[17]。miR-141-3p 是一种具有炎症抑制以及神经保护作用的 miRNA,DR 患者发病后视网膜屏障的通透性以及流动性均会出现不同程度的改变,从而引起相关功能的障碍,最终导致患者血清 miR-141-3p 表达降低。miR-141-3p 表达下调可能抑制胰岛素样生长因子-1 以及血小板源性生长因子表达降低,进而异常激活炎症介质活性,加剧炎症反应,加大对血液-视网膜屏障的破坏,最终促进新生血管形成以及视网膜脱离,导致 DR 的发生^[18]。Periostin 可激活转化生长因子以及血小板衍生生长因子受体活性,从而刺激血管生成以及纤维化;同时,Periostin 可促进黏着斑激酶磷酸化,从而正向调控血管内皮生长因子受体的表达,刺激血管再生,间接参与 DR 的发生^[19]。吴苏敏等^[20]的研究报道发现,随着糖尿病病程的不断延长,患者发生 DR 的风险升高。这与本研究结果存在差异,考虑原因可能

与地域环境及年龄跨度不同有关。另外,增殖型 DR 组血清 SCUBE-1、Periostin 水平均高于非增殖型 DR 组,而 miR-141-3p 水平低于非增殖型 DR 组。这充分说明了上述血清学指标表达水平与 DR 患者病情进展有关。miR-141-3p 表达缺失可通过调控炎症细胞因子的表达,进而对病理性视网膜新生血管的形成起到促进作用,推动疾病进展。Periostin 表达水平越高,对血管新生的诱导作用越明显,进而促进新生血管形成,加剧病情。

DR 患者血清 SCUBE-1、Periostin 均存在异常高表达,而 miR-141-3p 存在异常低表达,且三者异常表达可能参与了 DR 进展,可作为有效诊断 DR 以及判断病情严重程度的可靠生物学标志物。然而,本研究属于单中心、小样本量试验,结果可能存在一定的偏移。今后的研究中应考虑开展多中心、大样本量试验,进而获取更为准确、可靠的数据。

[参考文献]

- [1] LITTLE K, LLORIÁN-SALVADOR M, SCULLION S, et al. Common pathways in dementia and diabetic retinopathy: understanding the mechanisms of diabetes-related cognitive decline [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(1): 50-71.
- [2] WANG F, MAO Y, WANG H, et al. Semaglutide and diabetic retinopathy risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Clin Drug Investig*, 2022, 42(1): 17-28.
- [3] 何川鄂, 饶毅峰, 宋志霞, 等. 血清 SCUBE-1 及 EndoCan 水平与血液透析患者动静脉内瘘血栓形成的关系 [J]. *西部医学*, 2023, 35(2): 227-231.
- [4] 刘晓雨, 吕涌涛, 赵修敏, 等. 血清 miR-27a-3p 与 miR-141-3p 在老年高血压性脑出血患者中的表达及其与预后的关系 [J]. *国际老年医学杂志*, 2023, 44(4): 403-407.
- [5] 刘舒静, 万光明, 梁申芝, 等. 血清骨膜蛋白、血管内皮生长因子与糖尿病视网膜病变的关系 [J]. *眼科新进展*, 2018, 38(6): 563-565.
- [6] 叶晓光. 2010 年中国糖尿病防治指南更新解读 [J]. *中国社区医师*, 2010, 26(48): 12.
- [7] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2014 年) [J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(11): 851-865.
- [8] SANJIV N, OSATHANUGRAH P, HARRELL M, et al. Race and ethnic representation among clinical trials for diabetic retinopathy and diabetic macular edema within the United States: a review [J]. *J Natl Med Assoc*, 2022, 114(2): 123-140.
- [9] 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.
- [10] 蒋艺兰, 唐祝奇, 鲍家军, 等. 糖尿病视网膜病变合并亚临床甲减患者血清视黄醇结合蛋白 4 水平改变及其临床意义 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2022, 19(1): 130-133.
- [11] 李林娟, 张梅, 李转霞, 等. 2 型糖尿病患者血清成纤维细胞生长因子 21 水平与糖尿病肾脏疾病及糖尿病视网膜病变的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(11): 812-815.
- [12] 陆川, 孙元睿, 杨丽红, 等. 血清 lncRNA DLX6-AS1 和 miR-335-3p 与糖尿病视网膜病变患者微血管损伤的关系 [J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(12): 1965-1970.
- [13] 万方, 孟新丹, 彭镜. 糖尿病视网膜病变患者血清 Klotho、NEP、Vaspin 水平的改变及临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(7): 791-795.
- [14] 梁文涛, 刘畅, 万修华, 等. 2 型糖尿病并发视网膜病变患者血清皮质醇、肌生成抑制素、SCUBE-1 水平变化及临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(14): 1687-1692.
- [15] 田涛, 刘茹, 彭婧利, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清 circFTO 和 miR-141-3p 表达情况及其与病变分期的关系 [J]. *国际眼科杂志*, 2023, 23(7): 1163-1167.
- [16] 赵帅, 苏安乐, 冀璐. 糖尿病视网膜病变患者血清 VEGF、Periostin、FIB、apelin 水平变化及临床意义 [J]. *海南医学*, 2022, 33(3): 321-323.
- [17] 李楠. 血清 SCUBE1 与急性冠脉综合征患者冠脉病变程度及近期预后的相关性研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2022.
- [18] 臧雪凤, 史明语, 王礼玲. 高血压性脑出血患者血清 miR-141-3p、miR-29a-3p 水平变化及临床意义 [J]. *山东医药*, 2022, 62(4): 16-21.
- [19] 曹柳, 王麦, 刘珊. 糖尿病视网膜病变患者血清 Periostin、 $\alpha\beta_3$ 、25(OH)D3 水平变化及相关性分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2023, 30(3): 427-431.
- [20] 吴苏敏, 周欣, 王丽波. 血清 CMKLR1、FSTL1 水平与糖尿病视网膜病变严重程度相关性 [J]. *河北医科大学学报*, 2023, 44(2): 189-193.

(此文编辑 李小玲)