

糖尿病视网膜病变患者血清 circHOMER1, miR-23a-3p 水平表达与临床分期以及氧化应激的相关性

王敏¹, 韩悠¹, 赵军波¹, 崔翠¹, 李佳佳¹, 霍楠¹, 李杏² (1. 邯郸市中心医院眼科, 河北邯郸 056000; 2. 廊坊市中医医院眼科, 河北廊坊 065000)

摘要: 目的 探究糖尿病视网膜病变(DR)患者血清环状核糖核酸HOMER1(circHOMER1)、微小核糖核酸(miR)-23a-3p水平与临床分期以及氧化应激的相关性。方法 选取2023年1月~2024年7月邯郸市中心医院眼科诊治的75例DR患者为DR组,根据DR临床分期分为非增生型DR(NPDR组, n=43)和增生型DR(PDR组, n=32)。另选取同期就诊的75例单纯2型糖尿病患者为非DR组。检测血清circHOMER1, miR-23a-3p, 丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和还原型谷胱甘肽(GSH)水平,收集受试者临床资料,利用TargetScan网站预测circHOMER1, miR-23a-3p的靶向关系。采用Pearson分析血清circHOMER1, miR-23a-3p之间及其与MDA, SOD, GSH的相关性;采用单因素和多因素Logistic回归分析2型糖尿病患者进展为DR的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清circHOMER1, miR-23a-3p对2型糖尿病患者进展为DR的预测价值。结果 circHOMER1与miR-23a-3p之间存在靶向关系。DR组血清MDA(28.66±4.52ng/ml), circHOMER1(1.24±0.16)高于非DR组(16.95±3.27ng/ml, 1.02±0.11), SOD(45.39±7.84U/L), GSH(135.82±21.23 μg/ml), miR-23a-3p(0.88±0.07)低于非DR组(81.65±11.47U/L, 207.44±25.95 μg/ml, 1.01±0.09),差异具有统计学意义($t=9.813\sim 22.602$, 均 $P<0.001$)。PDR组血清MDA(33.28±4.96ng/ml), circHOMER1(1.36±0.20)高于NPDR组(25.23±3.58ng/ml, 1.15±0.17), SOD(34.39±7.15U/L), GSH(113.50±20.17 μg/ml), miR-23a-3p(0.79±0.07)低于NPDR组(53.27±8.44U/L, 152.43±23.99 μg/ml, 0.94±0.08),差异具有统计学意义($t=4.906\sim 10.376$, 均 $P<0.001$)。Spearman法分析显示,血清MDA, circHOMER1与DR严重程度呈正相关($r=0.533, 0.473$, 均 $P<0.001$), SOD, GSH, miR-23a-3p与DR严重程度呈负相关($r=-0.552, -0.515, -0.529$, 均 $P<0.001$)。Pearson法分析显示,血清circHOMER1与SOD, GSH, miR-23a-3p呈负相关($r=-0.475, -0.460, -0.455$, 均 $P<0.001$),与MDA呈正相关($r=0.462, P<0.001$);血清miR-23a-3p与SOD, GSH呈正相关,与MDA呈负相关($r=0.428, 0.437, -0.439$, 均 $P<0.001$)。Logistic回归法分析显示,高MDA,低SOD,低GSH,高circHOMER1,低miR-23a-3p,高FPG和高HbA1c是2型糖尿病患者进展为DR的危险因素(OR=0.214~3.556, 均 $P<0.05$)。ROC分析显示,血清circHOMER1, miR-23a-3p单独预测和联合预测2型糖尿病患者进展为DR的曲线下面积(AUC)分别为0.751, 0.797, 0.903,联合预测高于单独预测($Z=3.179, 2.335$, 均 $P<0.05$)。结论 DR患者血清MDA, circHOMER1水平较高,血清SOD, GSH, miR-23a-3p水平较低,血清circHOMER1, miR-23a-3p表达异常与DR进展和氧化应激有关,联合检测血清circHOMER1, miR-23a-3p对2型糖尿病患者进展为DR具有预测价值。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 环状核糖核酸HOMER1; 微小核糖核酸23a-3p; 临床分期; 氧化应激

中图分类号: R587.2; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2025)06-104-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.06.019

Correlation of Serum circHOMER1, miR-23a-3p Levels with Clinical Stages and Oxidative Stress in Patients with Diabetic Retinopathy

WANG Min¹, HAN You¹, ZHAO Junbo¹, CUI Cui¹, LI Jiajia¹, HUO Nan¹, LI Xing² (1. Department of Ophthalmology, Handan Central Hospital, Hebei Handan 056000, China; 2. Department of Ophthalmology, Langfang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei Langfang 065000, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between serum circularRNA-HOMER1 (circHOMER1), microRNA(miR)-23a-3p levels with clinical stages and oxidative stress in patients with diabetic retinopathy (DR). **Methods** From January 2023 to July 2024, 75 DR patients treated in Handan Central Hospital were included as the DR group. According to the clinical staging of DR, they were divided into non proliferative DR (NPDR group, n=43) and proliferative DR (PDR group, n=32). In addition, 75 patients with simple type 2 diabetes who came to Handan Central Hospital were included as non DR group. The levels of serum circHOMER1, miR-23a-3p, malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and reduced glutathione (GSH) were detected. Clinical data of the subjects were collected. The TargetScan website was used to predict the targeting relationship between

基金项目: 邯郸市科学技术研究与发展计划项目(21422083115)。

作者简介: 王敏(1973-),女,本科,副主任医师,研究方向:眼底病, E-mail: f30bcw@163.com。

circHOMER1 and miR-23a-3p. Pearson method was used to analyze the correlation between serum circHOMER1, miR-23a-3p and MDA, SOD, GSH. Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the influencing factors of progression of DR in type 2 diabetes patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum circHOMER1 and miR-23a-3p in the progression of DR in patients with type 2 diabetes. **Results** There was a targeted relationship between circHOMER1 and miR-23a-3p. The serum MDA (28.66 ± 4.52 ng/ml) and circHOMER1 (1.24 ± 0.16) levels in the DR group were higher than those in the non DR group (16.95 ± 3.27 ng/ml, 1.02 ± 0.11), while SOD (45.39 ± 7.84 U/L), GSH (135.82 ± 21.23 μ g/ml) and miR-23a-3p (0.88 ± 0.07) levels were lower than those in the non DR group (81.65 ± 11.47 U/L, 207.44 ± 25.95 μ g/ml, 1.01 ± 0.09), and differences were statistically significant ($t=9.813 \sim 22.602$, all $P<0.001$). The serum MDA (33.28 ± 4.96 ng/ml) and circHOMER1 (1.36 ± 0.20) levels in the PDR group were higher than those in the NPDR group (25.23 ± 3.58 ng/ml, 1.15 ± 0.17), while SOD (34.39 ± 7.15 U/L), GSH (113.50 ± 20.17 μ g/ml) and miR-23a-3p (0.79 ± 0.07) levels were lower than those in the NPDR group (53.27 ± 8.44 U/L, 152.43 ± 23.99 μ g/ml, 0.94 ± 0.08), and the differences were statistically significant ($t=4.906 \sim 10.376$, all $P<0.001$). Spearman analysis showed that serum MDA and circHOMER1 were positively correlated with the severity of DR ($r=0.533, 0.473$, all $P<0.001$), while SOD, GSH, miR-23a-3p were negatively correlated with the severity of DR ($r=-0.552, -0.515, -0.529$, all $P<0.001$). Pearson analysis showed that serum circHOMER1 was negatively correlated with miR-23a-3p, SOD, GSH, and positively correlated with MDA ($r=-0.475, -0.460, -0.455, 0.462$, all $P<0.001$). Serum miR-23a-3p was positively correlated with SOD and GSH, and negatively correlated with MDA ($r=0.428, 0.437, -0.439$, all $P<0.001$). Logistic regression analysis showed that high MDA, low SOD, low GSH, high circHOMER1, low miR-23a-3p, high FPG and high HbA1c were the risk factors of progression of DR in type 2 diabetes patients (OR=0.214 ~ 3.556, all $P<0.05$). The area under curve (AUC) of serum circHOMER1 and miR-23a-3p alone and jointly predicting the progression of DR in type 2 diabetes patients were 0.751, 0.797 and 0.903 respectively. The combined prediction was higher than that of serum circHOMER1 and miR-23a-3p alone ($Z=3.179, 2.335, P=0.002, 0.020$). **Conclusion** Serum MDA and circHOMER1 levels are higher in DR patients, while serum SOD, GSH and miR-23a-3p levels are lower. Abnormal expression of circHOMER1 and miR-23a-3p in serum is associated with progression of DR and oxidative stress. Combined detection of circHOMER1 and miR-23a-3p in serum can predict the progression of DR in patients with type 2 diabetes.

Keywords: diabetic retinopathy; circularRNA-HOMER1; microRNA-23a-3p; clinical staging; oxidative stress

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是常见的糖尿病微血管并发症,高血糖和代谢途径改变是导致氧化应激和DR早期神经退行性病变的关键^[1]。由于DR仍是可预防性视力障碍的主要原因,故筛查DR和阻止糖尿病进展为DR对于早期发现可预防失明至关重要。环状核糖核酸HOMER1(circularRNA-HOMER1, circHOMER1)是一种在大脑富集的环状核糖核酸(circularRNA, circRNA),在糖尿病肾病中, circHOMER1因高糖诱导而发生上调,通过海绵化作用抑制其靶向微小核糖核酸(microRNA, miRNA)的表达,促进氧化应激、炎症反应和细胞外基质沉积,从而参与糖尿病肾病的发病机制^[2-3]。微小核糖核酸(miRNA, miR)-23a-3p在糖尿病肾病中下调,被由炎症诱导激活的早期生长反应因子1(early growth response factor 1, EGR1)所抑制,通过增加肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等促炎细胞因子和促纤维化因子促进糖尿病肾病的发展^[4]。因此,猜测靶向 circHOMER1, miR-23a-3p可能是糖尿病肾病的新治疗靶点,或许也能将 circHOMER1, miR-23a-3p的作用扩展至其他糖尿病并发症。另外, miR-23a-3p的表达可被内源竞争性RNA抑制,研究 circHO-

MER1与miR-23a-3p的相互关系可能是完善DR诊断、治疗的良好策略。因此,本研究分析DR患者血清 circHOMER1, miR-23a-3p的表达变化及其与DR临床分期和氧化应激的关系,为提前预测DR进展提供生物标志物。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2023年1月~2024年7月在邯郸市中心医院诊治的75例DR患者为DR组,其中男性32例,女性43例,年龄 62.48 ± 7.27 岁。根据DR临床分期分为非增生型DR(no proliferative DR, NPDR组, $n=43$)和增生型DR(proliferative DR, PDR组, $n=32$)。纳入标准:①经眼底摄片和血管造影检查,符合DR的诊断标准^[5];②年龄 ≥ 18 岁;③2型糖尿病;④入组前未接受抗DR治疗;⑤患者及家属签署知情同意书。排除标准:①并发其他眼部疾病者;②并发糖尿病肾病等其他糖尿病并发症者;③既往接受过眼部手术者;④并发自身免疫性疾病、恶性肿瘤者;⑤妊娠期妇女。另选取同期至本院就诊的75例单纯2型糖尿病患者为非DR组,其中男性27例,女性48例,年龄 62.63 ± 7.34 岁,非DR组与DR组的性别、年龄比较差异无统计学意义($t/\chi^2=0.698, 0.126$, 均 $P>0.05$)。本研究已获邯郸市中心医院伦理委员会批准(2023-

0072)。

1.2 仪器与试剂 丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒 ab287797(上海艾博抗), 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒 BC0175 和还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)试剂盒 BC1175(北京索莱宝), TRIzol试剂(15596018CN, 赛默飞), 反转录试剂盒(RR037A, Takara), PCR仪(Mastercycler® nexus X2, Eppendorf)。

1.3 方法

1.3.1 血清指标检测: DR组与非DR组均于入组后次日清晨抽取静脉血5ml, 在室温下待血液凝固, 3 500 r/min离心10min分离血清。氧化应激指标: 分别利用试

表 1

基因	上游引物	下游引物
GAPDH	5'-AAGAAGGTGGTGAAGCAGGC-3'	5'-GTCAAAGGTGGAGGGGG-3'
U6	5'-AAGGATGACACGCAAATTC-3'	5'-GAGCAGGGTCCGAGGT-3'
circHOMER1	5'-CACATAGGAAGTAGAAATTCGGAAC-3'	5'-TTTCACTTTCCTTAGCTCTGCATTC-3'
miR-23a-3p	5'-GCCGCGGGTTCCTGGGGAT-3'	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'

1.3.2 靶向关系预测: 利用TargetScan网站预测 circHOMER1 与 miR-23a-3p 之间的靶向关系。

1.3.3 收集临床资料: 收集 DR 组与非 DR 组的 2 型糖尿病病程、BMI, 空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

1.4 统计学分析 利用 SPSS 27.0 分析。计数资料以例数(*n*)表示, 行 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资

料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用独立样本 *t* 检验; 血清 circHOMER1, miR-23a-3p 之间及其与 MDA, SOD, GSH, DR 严重程度的相关性采用 Pearson 或 Spearman 分析; 2 型糖尿病患者进展为 DR 的影响因素采用单因素和多因素 Logistic 回归分析; 血清 circHOMER1, miR-23a-3p 对 2 型糖尿病患者进展为 DR 的预测价值采用 ROC 分析。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

引物序列

引物序列

基因	上游引物	下游引物
GAPDH	5'-AAGAAGGTGGTGAAGCAGGC-3'	5'-GTCAAAGGTGGAGGGGG-3'
U6	5'-AAGGATGACACGCAAATTC-3'	5'-GAGCAGGGTCCGAGGT-3'
circHOMER1	5'-CACATAGGAAGTAGAAATTCGGAAC-3'	5'-TTTCACTTTCCTTAGCTCTGCATTC-3'
miR-23a-3p	5'-GCCGCGGGTTCCTGGGGAT-3'	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'

料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用独立样本 *t* 检验; 血清 circHOMER1, miR-23a-3p 之间及其与 MDA, SOD, GSH, DR 严重程度的相关性采用 Pearson 或 Spearman 分析; 2 型糖尿病患者进展为 DR 的影响因素采用单因素和多因素 Logistic 回归分析; 血清 circHOMER1, miR-23a-3p 对 2 型糖尿病患者进展为 DR 的预测价值采用 ROC 分析。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 circHOMER1, miR-23a-3p 的靶向关系预测 见图 1。预测结果显示, circHOMER1 与 miR-23a-3p 之间存在靶向关系。



图 1 circHOMER1, miR-23a-3p 的靶向关系

2.2 非 DR 组、DR 组血清 MDA, SOD, GSH, circHOMER1, miR-23a-3p 水平比较 见表 2。DR 组血清 MDA,

circHOMER1 高于非 DR 组, 血清 SOD, GSH, miR-23a-3p 低于非 DR 组, 差异具有统计学意义(均 *P* < 0.001)。

表 2 非 DR 组与 DR 组血清 MDA, SOD, GSH, circHOMER1, miR-23a-3p 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	非 DR 组 (<i>n</i> =75)	DR 组 (<i>n</i> =75)	<i>t</i>	<i>P</i>
MDA (g/ml)	16.95 \pm 3.27	28.66 \pm 4.52	18.178	<0.001
SOD (U/L)	81.65 \pm 11.47	45.39 \pm 7.84	22.603	<0.001
GSH (μ g/ml)	207.44 \pm 25.95	135.82 \pm 21.23	18.499	<0.001
circHOMER1	1.02 \pm 0.11	1.24 \pm 0.16	9.813	<0.001
miR-23a-3p	1.01 \pm 0.09	0.88 \pm 0.07	9.874	<0.001

2.3 NPDR 组、PDR 组血清 MDA, SOD, GSH, cir-

cHOMER1, miR-23a-3p 水平比较 见表 3。PDR 组血

清MDA, circHOMER1高于NPDR组, SOD, GSH, miR-23a-3p低于NPDR组, 差异具有统计学意义(均 $P<0.001$)。

表3 NPDR组与PDR组血清MDA, SOD, GSH, circHOMER1, miR-23a-3P水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	MPDR组 (n=43)	PDR组 (n=32)	t	P
MDA (g/ml)	25.23 ± 3.58	33.28 ± 4.96	8.168	<0.001
SOD (U/L)	53.27 ± 8.44	34.39 ± 7.15	10.376	<0.001
GSH (μg/ml)	152.43 ± 23.99	113.50 ± 20.17	7.428	<0.001
circHOMER1	1.15 ± 0.17	1.36 ± 0.20	4.906	<0.001
miR-23aa-3p	0.94 ± 0.08	0.79 ± 0.07	8.463	<0.001

2.4 血清MDA, SOD, GSH, circHOMER1, miR-23a-3p与DR严重程度的相关性 血清MDA, circHOMER1与DR严重程度呈正相关($r=0.533, 0.473$, 均 $P<0.001$), SOD, GSH, miR-23a-3p与DR严重程度呈负相关($r=-0.552, -0.515, -0.529$, 均 $P<0.001$)。

2.5 血清circHOMER1, miR-23a-3p之间及其与MDA, SOD, GSH的相关性 血清circHOMER1与SOD, GSH, miR-23a-3p呈负相关($r=-0.475, -0.460, -0.455$, 均 $P<0.001$), 与MDA呈正相关

($r=0.462$, 均 $P<0.001$); 血清miR-23a-3p与SOD, GSH呈正相关($r=0.428, 0.437$, 均 $P<0.001$), 与MDA呈负相关($r=-0.439, P<0.001$)。

2.6 2型糖尿病患者进展为DR的单因素和多因素 Logistic 回归分析 见表4。经单因素和多因素逐步分析, 高MDA, 低SOD, 低GSH, 高circHOMER1, 低miR-23a-3p, 高FPG和高HbA1c是2型糖尿病患者进展为DR的危险因素(均 $P<0.05$)。

表4 2型糖尿病患者进展DR的单因素和多因素 Logistic 回归分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)	P值
MDA	3.411 (1.766~6.590)	<0.001	3.556 (1.580~8.005)	0.002
SOD	0.207 (0.106~0.405)	<0.001	0.279 (0.147~0.529)	<0.001
GSH	0.241 (0.137~0.423)	<0.001	0.288 (0.149~0.555)	<0.001
circHOMER1	3.268 (1.722~6.203)	<0.001	3.475 (1.863~6.481)	<0.001
miR-23a-3p	0.196 (0.128~0.300)	<0.001	0.214 (0.125~0.368)	<0.001
性别	1.054 (0.588~1.890)	0.860	1.675 (0.744~3.771)	0.213
年龄	1.967 (0.964~4.015)	0.063	1.205 (0.449~3.236)	0.711
2型糖尿病病程	1.684 (0.945~3.002)	0.077	1.288 (0.463~3.583)	0.628
BMI	1.354 (0.690~2.657)	0.378	1.092 (0.530~2.251)	0.811
FPG	1.967 (1.172~3.300)	0.010	2.607 (1.308~5.197)	0.006
HbA1c	1.855 (1.185~2.900)	0.007	2.635 (1.072~6.479)	0.035
SBP	1.642 (0.882~3.056)	0.118	1.793 (0.924~3.478)	0.084
DBP	1.279 (0.652~2.510)	0.474	1.485 (0.604~3.651)	0.389
TG	1.593 (0.909~2.790)	0.266	1.299 (0.742~2.275)	0.658
TC	2.176 (1.169~4.050)	0.014	1.494 (0.664~3.363)	0.332
HDL-C	0.465 (0.189~1.143)	0.095	0.464 (0.206~1.045)	0.064
LDL-C	2.583 (1.316~5.069)	0.006	1.338 (0.498~3.593)	0.563

2.7 血清circHOMER1, miR-23a-3p对2型糖尿病患者进展为DR的预测价值 见表5, 图2。血清circHOMER1, miR-23a-3p单独及联合预测2型糖尿病患者进展

为DR的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.751, 0.797, 0.903, 联合预测高于单独预测($Z=3.179, 2.335$, 均 $P<0.05$)。

表5 血清circHOMER1, miR-23a-3p对2型糖尿病患者进展为DR的预测价值

项目	AUC	截断值	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
circHOMER1	0.751	1.070	0.671~0.831	74.67	73.33	0.480
miR-23a-3p	0.797	0.949	0.727~0.866	73.33	72.00	0.453
联合检测	0.903		0.855~0.951	94.67	69.33	0.640

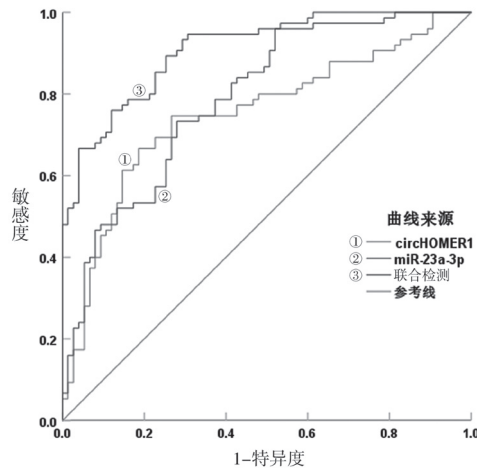


图2 血清 circHOMER1, miR-23a-3p 对 2 型糖尿病患者进展为 DR 的预测价值

3 讨论

DR 造成的视力损伤是可预防的, 尽管目前 DR 导致的视力丧失率稳步下降, 但预计未来几十年 DR 患病率增加仍会对全球医疗保健系统带来沉重负担^[6-7]。DR 根据临床发展阶段一般分为 NPDR 和 PDR, 大多数 DR 在出现黄斑水肿或进展为 PDR 之前是没有明显症状的^[8]。在 NPDR 阶段诊断和管控疾病进展是有困难的, 但血清生物学标志物可给予很大的帮助, 在提前预测糖尿病患者视网膜病变或诊断早期 DR 方面非常重要。在既往研究中, DR 的发展与糖尿病病程延长、高血糖和高血压密切相关^[1]。在本研究中, 除高血糖和血糖控制不佳与进展为 DR 显著相关外, 强化氧化应激状态控制和调节血清 circHOMER1, miR-23a-3p 表达或可降低糖尿病向 DR 进展的发生率, 表明 DR 进展的风险因素在不同研究中存在较大差异, 需更多的生物标志物对 DR 风险进行评估或分层。

DR 的发病机制较多, 氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍、基因表观遗传、代谢组学失调等复杂机制相互关联、相互影响, 共同诱导机体病理生理过程, 最终导致不可逆的恶性后果^[9]。以 circRNA, microRNA 为代表的非编码 RNA 在 DR 中显著差异表达, 在转录和转录后水平调节基因表达, 影响氧化应激、炎症反应、TNF- α , 核因子- κ B 等多种生物途径和信号转导通路, 已证实 circRNA-ZNF532, circRNA-HIPK3, microRNA-15b 在诊断和防治 DR 中具有重要意义^[10-11]。

circHOMER1 在大脑中首次被发现, 在神经元细胞中富集, 被证明在保护神经元, 调节突触可塑性和认知功能等方面发挥重要作用^[2]。研究表明, 在神经功能障碍病理条件下, 额叶皮层和海马体中 circHOMER1 表达下调^[12]。但在糖尿病相关并发症疾病条件下, 可检测到表达上调的 circHOMER1, 并与氧化应激、炎症反应和纤维化等肾病发病机制密切相关^[3]。在本研究的 DR 患者中, 血清 circHOMER1 同样上调, 与糖尿病

肾病患者中的表达趋势一致, 且与氧化剂、抗氧化剂水平相关, 表明血清 circHOMER1 可能在高血糖环境下被诱导, 进而引起自由基过度生成, 造成 2 型糖尿病患者氧化还原状态不平衡, 引发强烈的氧化应激反应, 对 2 型糖尿病患者进一步造成损伤, 最终进展为 DR, 故高血糖、高血清 circHOMER1、高氧化应激状态是 2 型糖尿病患者进展为 DR 的危险因素。另一方面, 血清 circHOMER1 在不同程度 DR 中差异表达, 更加印证血清 circHOMER1 浓度通过介导氧化应激会对 DR 病情产生恶劣影响, 血清 circHOMER1 可能具有作为 DR 预测生物标志物的潜能。

早先研究表明, miR-23a-3p 具有肿瘤抑制剂的作用, 但 miR-23a-3p 的活性会被内源竞争性 RNA 抑制, 从而促进肿瘤细胞耐药, 严重影响癌症患者的预后, 是癌症诊断和预后的良好标志物^[13-14]。氧化应激是心房颤动的关键病理机制, 体外实验表明, 心房颤动病理条件下心肌组织或细胞中活性氧和 MDA 含量增加, 抗氧化应激基因表达逐渐降低, miR-23a-3p 作为外泌体抑制剂可抑制铁死亡和氧化应激对心肌组织和细胞的损伤, 从而防止心房颤动持续发展^[15]。因此, miR-23a-3p 具有抗氧化应激的生物功能, 可作为治疗氧化应激损伤相关疾病的潜在靶点。miR-23a-3p 抑制细胞凋亡的生物功能在肺器官中亦可观察到, miR-23a-3p 过表达通过抑制其靶基因的表达, 可提高肺血管内皮细胞活力, 抑制细胞凋亡, 从而逆转尼古丁烟雾诱导的肺组织损伤和肺气肿^[16]。另外, miR-23a-3p 缺乏还会促进 TNF- α , IL-6 等促炎细胞因子产生, 诱导炎症性肺结核和糖尿病肾病^[4,17]。已有研究证明, 血清 miR-23a-3p 在 2 型糖尿病患者和 DR 患者中水平下降, 且水平变化在时间上优先于 DR 患者的明显临床症状^[18]。因此, 通过检测血清 miR-23a-3p 水平变化或许能提前预知 DR 的发生。在本研究中, DR 患者血清 miR-23a-3p 水平下降, 血清 miR-23a-3p 与 MDA, SOD, GSH 和 DR 严重程度之间存在相关性, 表明血清 miR-23a-3p 和过度氧化应激反应参与 DR 的发生和发展机制, miR-23a-3p 异常表达可能诱导氧化应激, 进而促进糖尿病患者的眼部病理性进展。

本研究对 circHOMER1 与 miR-23a-3p 的靶向关系进行初步探究, 发现 circHOMER1 与 miR-23a-3p 可能在基因转录水平上相互作用, 共同参与同一信号转导通路或调节机制, 参与 DR 进展, 结合本研究中血清 circHOMER1 与 miR-23a-3p 的表达以及与 DR 临床分期和氧化应激的关系, 猜测 circHOMER1 受高血糖诱导上调, 可能抑制 miR-23a-3p 的表达, 发挥促炎、促氧化的生物功能, 诱导糖尿病进展为 DR。ROC 曲线结果表明, 联合血清 MDA, circHOMER1 具有较高的预测能力, 能帮助临床识别 DR 高危患者, 尽早科学防控, 阻止 DR 进展和恶化。

综上所述, DR患者血清MDA, circHOMER1水平较高, 血清SOD, GSH, miR-23a-3p水平较低, 血清circHOMER1与miR-23a-3p之间存在靶向关系, 可能通过潜在的信号转导通路调节氧化应激水平, 参与DR进展, 血清circHOMER1, miR-23a-3p联合检测对2型糖尿病患者进展为DR具有预测价值, 能在临床工作中提供便利, 辅助临床提前筛查DR高危患者, 控制2型糖尿病进展。本研究仅利用数据库检索circHOMER1与miR-23a-3p之间的靶向关系, 未设置动物或细胞模型实验对二者的靶向关系、下游信号通路以及二者与氧化应激的关系进行验证, 未来会针对该不足进行补充, 完善本研究结果。另外, 本研究存在广泛的样本量较少的问题, 后续会根据本研究扩大样本范围, 增加样本量, 减少因样本量不足产生的偏倚。

参考文献:

- [1] 张劲, 明媚. 增生性糖尿病视网膜病变患者玻璃体、房水和血浆中VEGF表达与IL-6, IL-8和TNF- α 水平的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4): 55-59.
ZHANG J, MING M. Correlation of VEGF expression with IL-6, IL-8 and TNF- α levels in vitreous body, aqueous humor and plasma of patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(4): 55-59.
- [2] URDÁNOZ-CASADO A, SÁNCHEZ-RUIZ DE GORDOA J, ROBLES M, et al. Gender-dependent deregulation of linear and circular RNA variants of HOMER1 in the entorhinal cortex of Alzheimer's disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(17): 9205.
- [3] SHU S, XU Z J, LU H Y, et al. CircHOMER1 aggravates oxidative stress, inflammation and extracellular matrix deposition in high glucose-induced human mesangial cells[J]. Nephrology (Carlton, Vic.), 2022, 27(12): 983-993.
- [4] SHENG S Y, ZOU M N, YANG Y L, et al. MiR-23a-3p regulates the inflammatory response and fibrosis in diabetic kidney disease by targeting early growth response 1[J]. In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal, 2021, 57(8): 763-774.
- [5] 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.
Fundus Disease Group of Ophthalmological Society of Chinese Medical Association, Fundus Disease Group of Ophthalmologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of diabetic retinopathy in China (2022)[J]. Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases, 2023, 39(2): 99-124.
- [6] TAN T E, WONG T Y. Diabetic retinopathy: looking forward to 2030[J]. Frontiers in Endocrinology, 2023, 13: 1077669.
- [7] 陈丽, 姜亚萍, 张鑫, 等. 糖尿病视网膜病变患者OCTA检查结果的定量分析[J]. 同济大学学报(医学版), 2021, 42(6): 819-824.
CHEN L, JIANG Y P, ZHANG X, et al. Quantitative analysis of OCTA results in diabetic retinopathy[J]. Journal of Tongji University (Medical Science), 2021, 42(6): 819-824.
- [8] FUNG T H, PATEL B, WILMOT E G, et al. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist[J]. Clinical Medicine (London, England), 2022, 22(2): 112-116.
- [9] LI H B, LIU X Y, ZHONG H, et al. Research progress on the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. BMC Ophthalmol, 2023, 23(1): 372.
- [10] 隋源, 张成森, 王爽, 等. CircRNA-ZNF532, circRNA-HIPK3与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 天津医药, 2023, 51(9): 993-997.
SUI Y, ZHANG C S, WANG S, et al. Correlation analysis of circRNA-ZNF532 and circRNA-HIPK3 with diabetic retinopathy[J]. Tianjin Medical Journal, 2023, 51(9): 993-997.
- [11] 马慧蕾, 赵珺彦. MicroRNA-15b与糖尿病视网膜病变患者外周血VEGF及相关炎症因子的关系[J]. 眼科新进展, 2023, 43(2): 137-141.
MA H L, ZHAO J Y. Relationship between micro ribonucleic acid-15b and vascular endothelial growth factor and related inflammatory factors in peripheral blood of diabetic retinopathy patients[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2023, 43(2): 137-141.
- [12] PAPAGEORGIOU G, AMOAH S K, PIEROTTI C, et al. Prenatal alcohol exposure results in brain region- and sex-specific changes in circHOMER1 expression in adult mouse brain[J]. Frontiers in Neuroscience, 2023, 17: 1087950.
- [13] 储君, 黄景昊, 杨剑. 胃癌组织miR-23a-3p, miR-361-5p表达与PI3K/AKT/mTOR信号通路和预后的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(16): 1966-1972.
CHU J, HUANG J H, YANG J. Study on the relationship between the miR-23a-3p, miR-361-5p expression and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and prognosis in gastric cancer tissue[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2024, 45(16): 1966-1972.
- [14] ZHU L, WANG F C, FAN W H, et al. LncRNA NEAT1 promotes the Taxol resistance of breast cancer via sponging the miR-23a-3p-FOXA1 axis[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2021, 53(9): 1198-1206.
- [15] LIU D S W, YANG M, YAO Y J, et al. Cardiac fibroblasts promote ferroptosis in atrial fibrillation by secreting exo-miR-23a-3p targeting SLC7A11[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 2022: 3961495.
- [16] LI K, YE X W, XU M, et al. MiR-23a-3p alleviates cigarette smoke extract-induced pulmonary vascular endothelial cell apoptosis by targeting DNAJB1 in emphysema[J]. The Clinical Respiratory Journal, 2023, 17(12): 1223-1232.
- [17] 邹同会, 刘世军, 汪永强. 肺结核患者外周血miR-23a-3p的表达及其对患者诊断及预后评估的价值分析[J]. 东南大学学报(医学版), 2023, 42(4): 533-539.
ZOU T H, LIU S J, WANG Y Q. Expression of miR-23a-3p in pulmonary tuberculosis and its value in diagnosis and prognosis of patients[J]. Journal of Southeast University (Medical Science Edition) 2023, 42(4): 533-539.
- [18] MASTROPASQUA R, D'ALOISIO R, COSTANTINI E, et al. Serum microRNA levels in diabetes mellitus[J]. Diagnostics (Basel, Switzerland), 2021, 11(2): 284.
收稿日期: 2024-10-31
修回日期: 2024-12-03