

血清 lncRNA XIST 和 SIRT1 水平与 DR 的关系及其诊断价值

文晓霞¹, 郭红建², 汤云霞²

引用:文晓霞,郭红建,汤云霞,等. 血清 lncRNA XIST 和 SIRT1 水平与 DR 的关系及其诊断价值. 国际眼科杂志, 2024, 24(8): 1218-1222.

作者单位:¹(405400) 中国重庆市开州区人民医院眼科;
²(405400) 中国重庆市开州爱尔阳光眼科医院

作者简介:文晓霞,女,硕士研究生,副主任医师。

通讯作者:郭红建,男,硕士研究生,副主任医师. 1567171116@qq.com

收稿日期:2024-01-07 修回日期:2024-07-02

摘要

目的:检测 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清长链非编码 RNA (lncRNA) X 非活性特异性转录本 (XIST)、沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1) 表达水平,并探讨其与糖尿病视网膜膜病变 (DR) 的相关性及其诊断价值。

方法:前瞻性研究。选取 2022-01/2023-02 在我院收治 T2DM 患者 214 例作为研究对象。根据是否发生视网膜膜病变,分为非 DR 组 126 例 126 眼,DR 组 88 例 88 眼。另选取同期体检健康者 130 例为对照组。检测三组血清 lncRNA XIST、SIRT1 水平并进行比较。采用 Pearson 法分析 lncRNA XIST 和 SIRT1 表达与 DR 的关系,受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 lncRNA XIST、SIRT1 单独及联合对 DR 的预测价值,多因素 Logistic 回归分析影响 T2DM 患者发生 DR 的因素。

结果:与对照组比较,非 DR 组和 DR 组血清 lncRNA XIST、SIRT1 水平依次降低 (均 $P < 0.05$); DR 患者血清 lncRNA XIST 和 SIRT1 水平呈正相关 ($r = 0.639, P < 0.05$); ROC 分析显示,血清 lncRNA XIST、SIRT1 联合预测 DR 的曲线下面积 (AUC) 为 0.940,高于血清 lncRNA XIST、SIRT1 单独检测的 AUC (0.855、0.875)。Logistic 回归分析显示,lncRNA XIST ($OR = 0.752$)、SIRT1 ($OR = 0.694$) 是 DR 发生的影响因素 (均 $P < 0.01$)。

结论:DR 患者血清 lncRNA XIST、SIRT1 水平均降低,lncRNA XIST 联合 SIRT1 对 DR 发生有较好的评估效能。

关键词:长链非编码 RNA (lncRNA) X 非活性特异性转录本 (XIST); 沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1); 2 型糖尿病 (T2DM); 糖尿病视网膜膜病变 (DR); 诊断价值

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.8.07

Relationship between serum lncRNA XIST and SIRT1 levels with diabetic retinopathy and their diagnostic value

Wen Xiaoxia¹, Guo Hongjian², Tang Yunxia²

¹Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Kaizhou District, Chongqing 405400, China; ²Kaizhou Aier Sunshine Eye

Hospital, Chongqing 405400, China

Correspondence to: Guo Hongjian. Kaizhou Aier Sunshine Eye Hospital, Chongqing 405400, China. 1567171116@qq.com

Received:2024-01-07 Accepted:2024-07-02

Abstract

• **AIM:** To detect the expression levels of long non-coding RNA (lncRNA) X - inactive specific transcript (XIST) and silencing information regulatory factor 2 associated enzyme 1 (SIRT1) in serum of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to explore their correlation with diabetic retinopathy (DR) and their diagnostic value.

• **METHODS:** Prospective study. A total of 214 patients with T2DM admitted to our hospital from January 2022 to February 2023 were selected as the research subjects. Based on whether retinopathy occurred, they were divided into 126 cases (126 eyes) in the non-DR group and 88 cases (88 eyes) in the DR group. An additional 130 healthy individuals who underwent a physical examination during the same period were selected as the control group. The serum levels of lncRNA XIST and SIRT1 in the three groups were measured and compared. The relationship between lncRNA XIST and SIRT1 expression with DR was analyzed using Pearson's method. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum lncRNA XIST, SIRT1, and their combination for DR. Multivariate Logistic regression analysis was performed to investigate the factors affecting the occurrence of DR in T2DM patients.

• **RESULTS:** Compared with the control group, the levels of serum lncRNA XIST and SIRT1 in the non-DR group and DR group were successively decreased (all $P < 0.05$). The levels of serum lncRNA XIST and SIRT1 were positively correlated in DR patients ($r = 0.639, P < 0.05$). ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) for predicting DR by combining serum lncRNA XIST and SIRT1 was 0.940, which was higher than the AUC by serum lncRNA XIST and SIRT1 alone (0.855, 0.875). Logistic regression analysis showed that lncRNA XIST ($OR = 0.752$) and SIRT1 ($OR = 0.694$) were influencing factors for the occurrence of DR (both $P < 0.01$).

• **CONCLUSION:** The serum levels of lncRNA XIST and SIRT1 are both lower in DR patients, and the combination of lncRNA XIST and SIRT1 has a better assessment capacity for the occurrence of DR.

• **KEYWORDS:** long non-coding RNA (lncRNA) X-inactive

specific transcript (XIST); silencing information regulatory factor 2 associated enzyme 1 (SIRT1); type 2 diabetes mellitus (T2DM); diabetic retinopathy (DR); diagnostic value

Citation: Wen XX, Guo HJ, Tang YX. Relationship between serum lncRNA XIST and SIRT1 levels with diabetic retinopathy and their diagnostic value. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(8):1218-1222.

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes, DM)致盲性并发症之一,其特征是慢性高血糖导致的神经血管变性,其临床特征主要是基底膜增厚、内皮细胞异常增殖和血管生成^[1-2]。DR起病具有隐匿性,早期通常无症状,多数患者在接受治疗前已进展到不可逆阶段,因此,筛选早期诊断标志物对于改善患者视力至关重要。研究显示,DM病程、氧化应激、长期高血糖、炎症反应等均与DR发生发展相关^[3]。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA) X非活性特异性转录体(X inactive specific transcript, XIST)是作为Xq13.2上自身无编码能力的lncRNA成员之一,可调控氧化应激和炎症反应,其异常表达在DM及其并发症如DR、糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)、糖尿病白内障^[4-5]。沉默信息调节因子2相关酶1(silencing information regulatory factor 2 associated enzyme 1, SIRT1)可调控氧化应激、炎症反应、胰岛素抵抗等病理生理过程,研究表明SIRT1可减轻DM引起的器官损伤,缓解DR进展,是治疗DR的潜在靶点^[6]。有研究报道,lncRNA XIST、SIRT1在高糖诱导的人视网膜Müller细胞系中下调表达,lncRNA XIST通过与SIRT1相互作用,稳定SIRT1蛋白表达,进而抑制DR中Müller细胞激活和减少炎症因子的产生^[7]。鉴于此,本研究通过分析lncRNA XIST、SIRT1与DR的关系,评估二者单独及联合对DR的预测价值,为早期发现DR及延缓病情提供帮助。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选取2022-01/2023-02我院收治的T2DM患者214例,根据是否发生视网膜病变,分为非DR组126例126眼,DR组88例88眼。另取2022-01/2023-02本院体检健康者130例为对照组。纳入标准:(1)符合T2DM诊断标准^[8],DR病变符合T2DM患者DR诊断标准^[9];(2)≥18岁;(3)入组前无DR治疗史;(4)患者知情并签署同意书;(5)均接受眼底检查。排除标准:(1)角膜瘢痕、角膜炎、葡萄膜炎、视神经疾病等;(2)先天性弱视;(3)恶性肿瘤患者;(4)其他影响糖代谢疾病;(5)急慢性感染;(6)既往眼底激光治疗史;(7)合并DM高渗昏迷、DM酮症酸中毒。本研究已通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 查阅病例系统,记录患者性别、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、收缩压、舒张压、基础疾病、T2DM病程。对照组在体检当天,非DR组与DR组在入组后采集空腹静脉血(未用药),送至检验科,采用全自动生化分析仪(AU5800型)及其配套试剂检

测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血尿酸(blood uric acid, SUA)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、肌酐(serum creatinine, Scr)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、高密度脂蛋白-胆固醇(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP);采用糖化血红蛋白仪(HLC-723G8型)检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)。

1.2.2 血清lncRNA XIST和SIRT1的表达水平检测 采集空腹外周血,高速离心(半径8 cm)10 min后,获得血清,贮存在-80℃环境下待测。采用Trizol试剂盒(货号: CW0582)提取血清的总RNA,取RNA样品将其逆转录合成cDNA(货号: CW2020)。将获得的cDNA按照TB Green® Fast qPCR Mix(货号: RR430)说明书,在荧光定量PCR仪(型号: QuantStudio 3)进行qRT-PCR表达分析。扩增程序:95℃ 30 s;95℃ 5 s,60℃ 10 s,40个循环。引物序列见表1,lncRNA XIST以GAPDH作为内参。采用2^{-ΔΔCt}法分析lncRNA XIST的相对表达量。采用酶联免疫吸附法检测血清SIRT1水平,试剂盒货号为ZY3785EH-96T。

1.2.3 分组 依据眼底检查(眼底荧光血管造影检查)结果,根据DR发展阶段^[9]将88例DR患者分为非增生性DR(NPDR)组52例52眼、增生性DR(PDR)组36例36眼。

统计学分析:采用统计学软件SPSS 25.0进行分析。计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本t检验,三组间比较用one-way ANOVA检验,进一步两两比较采用SNK-q检验;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血清lncRNA XIST、SIRT1单独及联合对DR的预测价值,Z检验比较单独及联合预测之间的差异;多因素Logistic回归分析影响T2DM患者发生DR的危险因素;Pearson法分析lncRNA XIST和SIRT1表达的关系;P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组临床资料比较 对照组、非DR组、DR组三组间性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、高血脂症、收缩压、舒张压、SUA、TC、BUN、hs-CRP、AST、ALT比较,差异无统计学意义(均P>0.05)。非DR组、DR组TBIL、Scr、FBG、HbA1c、TG、LDL-C、HDL-C均高于对照组,DR组HbA1c、LDL-C、T2DM病程高于非DR组,差异有统计学意义(均P<0.05);对照组、非DR组和DR组血清lncRNA XIST、SIRT1水平逐次降低(均P<0.01),见表2。

表1 引物序列

引物名称	序列
lncRNA XIST	正向:5'-CTCTCCATTGGGTTTCAC-3'
	反向:5'-GCGGCAGTCTTAAGAGATGAG-3'
GAPDH	正向:5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3'
	反向:5'-TGGTGAAGACGCCAGTGGA-3'

表2 三组临床资料比较

临床资料	对照组	非DR组	DR组	<i>t</i> / <i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男/女,例)	74/56	65/61	42/46	1.864	0.394
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	51.35±6.72	52.76±7.04	53.19±6.85	2.258	0.106
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.71±2.58	24.09±2.69	24.25±3.08	1.146	0.319
吸烟史(例,%)	36(27.7)	32(25.4)	21(23.9)	0.425	0.809
饮酒史(例,%)	21(16.2)	17(13.5)	10(11.4)	1.038	0.595
T2DM病程(a)	-	6.93±2.66	9.87±2.84 ^c	7.737	<0.001
高血压(例,%)	35(26.9)	37(29.4)	16(18.2)	2.798	0.247
高脂血症(例,%)	26(20.0)	20(15.9)	14(15.9)	0.950	0.622
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	110.73±11.49	112.47±10.56	113.33±12.12	1.531	0.218
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	75.86±6.02	77.29±7.14	76.85±7.40	1.469	0.232
SUA($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	270.51±31.44	273.06±43.51	280.41±37.69	1.856	0.158
TBIL($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	10.29±2.18	12.73±2.06 ^a	11.82±2.15 ^a	42.803	<0.001
Scr($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	60.94±7.64	65.18±8.52 ^a	66.96±7.08 ^a	17.594	<0.001
FBG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.36±0.55	8.29±0.72 ^a	8.42±0.79 ^a	1384.698	<0.001
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	4.67±0.61	10.15±1.17 ^a	10.80±1.26 ^{a,c}	1285.406	<0.001
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.39±0.76	4.51±0.69	4.56±0.83	1.518	0.221
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.32±0.30	1.79±0.20 ^a	1.83±0.34 ^a	122.884	<0.001
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.98±0.35	2.20±0.39 ^a	2.66±0.52 ^{a,c}	71.609	<0.001
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.40±0.41	2.34±0.52 ^a	2.40±0.55 ^a	157.251	<0.001
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.96±1.02	5.20±1.29	5.31±1.18	2.652	0.072
hs-CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	2.08±0.59	2.36±0.67	2.09±0.66	2.094	0.125
AST($\bar{x}\pm s$,U/L)	20.83±5.12	21.61±4.92	22.03±5.24	1.600	0.203
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	22.71±6.58	23.26±7.25	23.60±6.96	0.463	0.630
lncRNA XIST($\bar{x}\pm s$)	1.00±0.11	0.79±0.24 ^a	0.50±0.13 ^{a,c}	218.718	<0.001
SIRT1($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	9.12±0.87	5.64±0.72 ^a	4.38±0.55 ^{a,c}	1242.006	<0.001

注:对照组:同期体检健康者。^a*P*<0.05 vs 对照组;^c*P*<0.05 vs 非DR组。

2.2 NPDR组和PDR组患者血清lncRNA XIST和SIRT1水平比较 不同程度DR患者血清lncRNA XIST、SIRT1水平比较显示,PDR组患者血清lncRNA XIST、SIRT1表达水平显著低于NPDR组,差异有统计学意义(均*P*<0.01),见表3。

2.3 血清lncRNA XIST和SIRT1水平的相关性 Pearson相关性分析发现,DR患者血清lncRNA XIST和SIRT1水平呈正相关(*r*=0.639,*P*<0.05,图1)。

2.4 血清lncRNA XIST及SIRT1对DR发生的预测价值 ROC结果显示,血清lncRNA XIST单独预测DR的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.855(95%CI:0.804-0.905),敏感度、特异度分别为76.10%、84.90%,截断值为0.58;SIRT1单独预测DR的AUC为0.875(95%CI:0.827-0.922),敏感度、特异度分别为81.80%、85.70%,截断值为4.97 ng/mL;两者联合预测DR的AUC为0.940(95%CI:0.909-0.970),敏感度、特异度分别为90.90%、83.30%,两者联合预测的AUC显著大于lncRNA XIST单独预测的AUC(*Z*=3.527,*P*<0.001)及SIRT1单独预测的AUC(*Z*=3.113,*P*=0.002),见图2。

2.5 T2DM患者发生DR的多因素Logistic回归分析 以DR发生为因变量(是=1,否=0),将HbA1c、LDL-C、T2DM病程、lncRNA XIST、SIRT1为自变量(均为实测值),纳入Logistic回归模型,利用逐步向前法筛选自变量,结果显示,LDL-C、HbA1c、T2DM病程、lncRNA XIST、SIRT1是DR发生的影响因素(均*P*<0.01),见表4。

表3 NPDR组和PDR组患者血清lncRNA XIST和SIRT1水平比较

组别	例数	lncRNA XIST	SIRT1(ng/mL)
NPDR组	52	0.58±0.15	4.81±0.60
PDR组	36	0.38±0.10	3.76±0.48
<i>t</i>		6.990	8.737
<i>P</i>		<0.001	<0.001

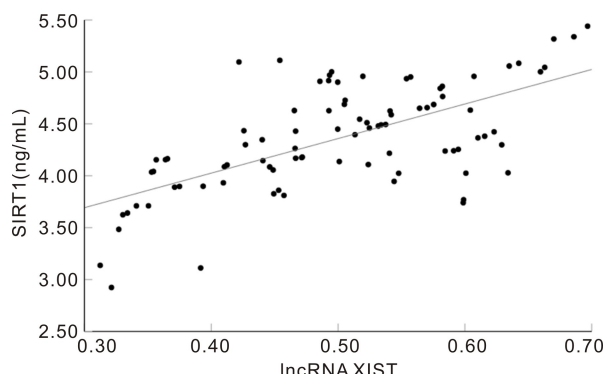


图1 血清lncRNA XIST和SIRT1水平的相关性。

3 讨论

DR是DM的一种严重和特异性神经血管并发症,其特征是视网膜缺血性微血管疾病和视神经病变,最终导致视力严重下降甚至丧失^[10]。随着DR的病程增加,患者出现

表4 T2DM 患者发生 DR 的多因素 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald	P	OR	95% CI
LDL-C	0.512	0.173	8.766	0.003	1.669	1.189-2.343
HbA1c	0.710	0.229	9.626	0.002	2.035	1.299-3.187
T2DM 病程	1.189	0.305	15.222	<0.001	3.287	1.807-5.976
lncRNA XIST	-0.285	0.074	14.835	<0.001	0.752	0.650-0.869
SIRT1	-0.365	0.087	17.629	<0.001	0.694	0.585-0.823

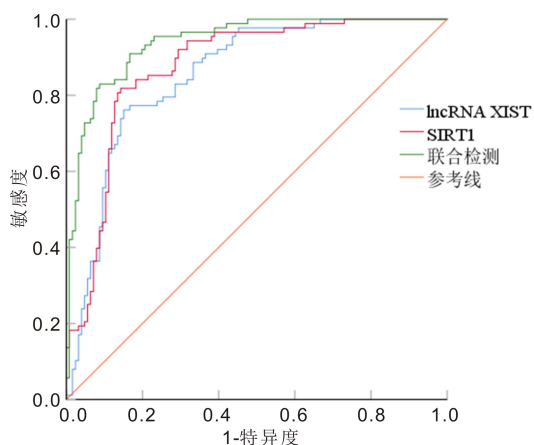


图2 血清 lncRNA XIST、SIRT1 预测 DR 的 ROC 曲线。

广泛出血和牵引性视网膜脱离的几率增加^[11]。因此早期诊断十分重要,但眼科服务成本较高、可及性低。此外,目前 DR 筛查的金标准是基于临床检查(使用各种诊断工具),但眼睛的生化和功能缺陷往往先于血管病变的发展和临床体征的出现^[12],因此开发新颖、准确、低成本和预测性的筛查工具至关重要,这些筛查工具可以为尚未发生临床明显视网膜病变且视觉功能完好的患者确定最佳治疗窗口。

Li 等^[5]研究发现,lncRNA XIST 可以通过海绵化 miR-130a-3p 抑制受体样激酶 2 (ALK2) 的表达,并促进胰岛 β 细胞铁超载和 T2DM 的发生和发展,该通路可能是治疗 T2DM 的有效策略。高糖诱导的人视网膜色素上皮 (ARPE-19) 细胞中 lncRNA XIST 呈下调表达,而 lncRNA XIST 可以提供对 DR 中高血糖相关损伤的保护^[13]。且 lncRNA XIST 在 DPN 中呈低表达^[14]。本研究显示,对照组、非 DR 组、DR 组血清 lncRNA XIST 水平依次下降,Wang 等^[14]研究发现在纯 T2DM 组、DPN 组和对照组之间,lncRNA XIST 表达水平存在显著差异,检测其血清水平可能有助于 DPN 的临床诊断和治疗,Zhang 等^[7]建立 DR 小鼠模型,并检测 lncRNA XIST 的表达,结果发现 lncRNA XIST 能够抑制 DR 的进展,以上结果均与本研究结果相似,提示 lncRNA XIST 水平的降低可能与 DR 的发生及病情进展有关。分析原因:(1) 过表达的 lncRNA XIST 可以通过抑制高糖诱导的视网膜 Müller 细胞的活化来减少促炎细胞因子产生^[7];(2) lncRNA XIST 可以减少 ROS 和氧化应激水平,促进视网膜细胞增殖,从而阻止 DR 进展^[15]。本研究还发现,PDR 组患者血清 lncRNA XIST 水平低于 NPDR 组,提示 lncRNA XIST 可能与 DR 病情严重程度有关,其水平降低,患者病情加重。ROC 结果显示,血清 lncRNA XIST 单独预测 DR 的 AUC 为 0.855,提示

血清 lncRNA XIST 对 DR 有一定预测价值,lncRNA XIST 可能成为 DR 诊断和治疗的靶点。为进一步探究 lncRNA XIST 与 DR 的关系进行了多因素回归分析,结果显示,lncRNA XIST 低水平是 DR 发生的危险因素,表明随着血清 lncRNA XIST 水平降低,T2DM 患者 DR 发生风险随之升高,推测 lncRNA XIST 可能通过靶向相关基因的表达,影响自噬、调节氧化应激及炎症因子,最终影响 DR 的发生和发展。

SIRT1 可以正向或负向调节靶基因的表达^[16]。过表达 SIRT1 可通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 (Nucleotide-bound oligomerized domain-like receptor 3, NLRP3) 炎症诱导的视网膜色素上皮细胞炎症反应,而 SIRT1 激活剂显著逆转高葡萄糖 (HG) 诱导的 NLRP3 炎症小体活化和细胞死亡^[17]。本研究中,DR 组患者血清 SIRT1 低表达,且 PDR 组血清 SIRT1 水平低于 NPDR 组,与以往研究一致,说明 SIRT1 与 DR 的发生发展有关。Zeng 等^[18]发现 SIRT1 与 DR 进展密切相关,在 DR 患者血清以及高糖诱导的 DR 模型中,SIRT1 表达降低。Wang 等^[19]发现 DM 大鼠出现视网膜中 SIRT1 的下调,SIRT1 可以降低 DM 大鼠的视网膜血管通透性和无细胞毛细血管,改善视网膜的病理改变,与本研究具有相似性,这可能与 SIRT1 通过调节核转录因子- κ B (Nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 的去乙酰化来抑制 NF- κ B,从而抑制与 DR 相关的炎症反应有关,且 SIRT1 可以通过调节 p53、Bax 或其他途径抑制视网膜细胞凋亡^[20],因此 SIRT1 低表达时 DR 的病情严重程度更高。进一步 ROC 曲线发现,SIRT1 预测 DR 的 AUC 为 0.875,敏感度为 81.80%,及时监测 SIRT1 水平可用于临床 DR 的早期辅助诊断。多因素 Logistic 回归结果显示,SIRT1 低水平是 T2DM 患者发生 DR 危险因素,提示 T2DM 患者血清 SIRT1 水平降低可促进 DR 发生发展,分析其原因,血清 SIRT1 可通过抗炎、抗氧化应激、调节细胞增殖等途径,对 DR 患者的视网膜神经节功能有着积极保护作用,而 SIRT1 水平降低则加重氧化应激,促使 DR 发生。已有实验证实,汉黄芩苷通过上调 SIRT1 减轻高糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞 (hRMECs) 的氧化应激和炎症反应,缓解 DR 大鼠视网膜损伤^[21]。

lncRNA XIST、SIRT1 在 DPN 小鼠模型中表达受到抑制,lncRNA XIST 通过 miR-30d-5p/SIRT1 轴诱导自噬来减弱 DPN 进展^[22]。另有学者证实,lncRNA XIST 通过降低 SIRT1 泛素化,增加 SIRT1 蛋白表达抑制炎症水平,进而参与 DR 进展^[7]。本研究相关性分析显示,DR 患者血清 lncRNA XIST 与 SIRT1 水平呈正相关,与上述报道相符,说明 lncRNA XIST 可能通过 miRNA/SIRT1 轴,或直接

调控 SIRT1 稳定性,参与 DR 发生发展。为提高单一指标敏感度,本研究进一步使用血清 lncRNA XIST、SIRT1 联合预测 DR 发生情况,其 AUC 为 0.940,且敏感度最高达 90.90%,提示血清 lncRNA XIST、SIRT1 联合可能更有助于临床早期预测 DR 发生情况。

综上所述,DR 患者血清 lncRNA XIST、SIRT1 水平均降低,是 DR 发生的影响因素,lncRNA XIST 联合 SIRT1 对 DR 发生有较好的评估效能,可能有助于临床早期发现 DR。未来仍需要扩大样本量更全面分析 lncRNA XIST、SIRT1 对 T2DM 患者 DR 发生的早期预测价值以及二者参与 DR 的病理机制,有助于临床 DR 尽早筛查以及为靶向治疗提供支撑。

参考文献

[1] Yang ZW, Tan TE, Shao Y, et al. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Front Endocrinol*, 2022, 13:1079217.

[2] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045:systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2021, 128(11):1580-1591.

[3] Kowluru RA. Long noncoding RNAs and mitochondrial homeostasis in the development of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*, 2022, 13:915031.

[4] Wang C, Zhao RL, Zhang SH. lncRNA XIST knockdown suppresses cell proliferation and promotes apoptosis in diabetic cataracts through the miR-34a/SMAD2 axis. *Mol Med Rep*, 2022, 25(1):7.

[5] Li WY, Feng Q, Wang CR, et al. lncXIST facilitates iron overload and iron overload-induced islet beta cell injury in type 2 diabetes through miR-130a-3p/ALK2 axis. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022:6390812.

[6] Xu Y, Zou HD, Ding Q, et al. tiRNA-Val promotes angiogenesis via Sirt1-Hif-1 α axis in mice with diabetic retinopathy. *Biol Res*, 2022, 55(1):14.

[7] Zhang JY, Chen CW, Zhang SF, et al. lncRNA XIST restrains the activation of Müller cells and inflammation in diabetic retinopathy via stabilizing SIRT1. *Autoimmunity*, 2021, 54(8):504-513.

[8] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2022). *中华内科杂志*, 2022, 61(3):249-262.

[9] 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). *中华眼科杂志*, 2014, 50(11):851-865.

[10] Rao H, Jalali JA, Johnston TP, et al. Emerging roles of dyslipidemia and hyperglycemia in diabetic retinopathy: molecular mechanisms and clinical perspectives. *Front Endocrinol*, 2021, 12:620045.

[11] Chung YC, Xu T, Tung TH, et al. Early screening for diabetic retinopathy in newly diagnosed type 2 diabetes and its effectiveness in terms of morbidity and clinical treatment: a nationwide population-based cohort. *Front Public Health*, 2022, 10:771862.

[12] Biswas S, Coyle A, Chen SL, et al. Expressions of serum lncRNAs in diabetic retinopathy - A potential diagnostic tool. *Front Endocrinol*, 2022, 13:851967.

[13] Dong Y, Wan GM, Peng GH, et al. Long non-coding RNA XIST regulates hyperglycemia-associated apoptosis and migration in human retinal pigment epithelial cells. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125:109959.

[14] Wang MJ, Hou ZB, Li X, et al. Relationship of serum lncRNA XIST and miR-30d-5p levels with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Am J Transl Res*, 2022, 14(12):9001-9006.

[15] 许瑶, 娄静, 赵峰. lncRNA-XIST/miR-137/Notch1 在糖尿病视网膜病变患者血清和玻璃体中的表达及机制. *实用医学杂志*, 2020, 36(17):2409-2414.

[16] Wang AJ, Wang SD, Wang BJ, et al. Epigenetic regulation associated with sirtuin 1 in complications of diabetes mellitus. *Front Endocrinol*, 2021, 11:598012.

[17] Lian LL, Le ZM, Wang ZZ, et al. SIRT1 inhibits high glucose-induced TXNIP/NLRP3 inflammasome activation and cataract formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(3):16.

[18] Zeng Y, Cui Z, Liu J, et al. MicroRNA-29b-3p Promotes Human Retinal Microvascular Endothelial Cell Apoptosis via Blocking SIRT1 in Diabetic Retinopathy. *Front Physiol*, 2020, 10:1621.

[19] Wang H, Su X, Zhang QQ, et al. MicroRNA-93-5p participates in type 2 diabetic retinopathy through targeting Sirt1. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(11):3837-3848.

[20] Ji QS, Han J, Wang LS, et al. MicroRNA-34a promotes apoptosis of retinal vascular endothelial cells by targeting SIRT1 in rats with diabetic retinopathy. *Cell Cycle*, 2020, 19(21):2886-2896.

[21] 邵晓丽, 余江毅, 倪卫惠. 汉黄芩苷通过上调 SIRT1 表达减轻糖尿病视网膜病变引起的细胞和组织损伤. *南方医科大学学报*, 2022, 42(4):463-472.

[22] Liu BY, Li L, Bai LW, et al. Long non-coding RNA XIST attenuates diabetic peripheral neuropathy by inducing autophagy through microRNA-30d-5p/sirtuin1 axis. *Front Mol Biosci*, 2021, 8:655157.