

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.047

## 糖尿病性黄斑水肿患者血清 VEGF、MCP-1、Hcy 的表达及其临床意义分析\*

李巧 陈基黎 王雷 张照委 孙梅<sup>△</sup>

(徐州医科大学附属医院眼科 江苏 徐州 221000)

**摘要 目的:**探讨糖尿病性黄斑水肿(DME)患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、单核细胞趋化因子蛋白-1(MCP-1)、同型半胱氨酸(Hcy)的表达及其临床意义。**方法:**选取 2020 年 3 月-2022 年 3 月在我院治疗的 115 例 DME 患者纳入 DME 组,收集同期在我院门诊治疗的无 DME 的单纯 2 型糖尿病(T2DM)患者 80 例纳入对照组。对比两组的血清 VEGF、MCP-1、Hcy 水平。收集两组临床资料,采用单因素和多因素 Logistic 回归分析 DME 发病的影响因素。**结果:**DME 组的血清 VEGF、MCP-1、Hcy 水平高于对照组( $P<0.05$ )。DME 发病与高密度脂蛋白(HDL-C)、性别、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、空腹血糖、体质量指数(BMI)、尿素氮、年龄、肌酐无关( $P>0.05$ ),而与糖尿病病程、糖化血红蛋白、总胆固醇(TC)有关( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,糖尿病病程偏长、TC 偏高、血清 VEGF 偏高、MCP-1 偏高、Hcy 偏高是 DME 发病的危险因素( $P<0.05$ )。**结论:**DME 患者血清 VEGF、MCP-1、Hcy 升高,血清 VEGF、MCP-1、Hcy 是 DME 发生的影响因素。

**关键词:**糖尿病性黄斑水肿;血管内皮生长因子;单核细胞趋化因子蛋白-1;同型半胱氨酸

中图分类号:R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)19-3778-03

## Expression and Clinical Significance of Serum VEGF, MCP-1 and Hcy in Patients with Diabetic Macular Edema\*

LI Qiao, CHEN Ji-li, WANG Lei, ZHANG Zhao-wei, SUN Mei<sup>△</sup>

(Department of Ophthalmology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the expression and clinical significance of serum vascular endothelial growth factor (VEGF), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and homocysteine (Hcy) in patients with diabetic macular edema (DME). **Methods:** 115 DME patients who were treated in our hospital from March 2020 to March 2022 were selected as DME group, and 80 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) without DME who were treated in our hospital during the same period were collected as control group. The levels of serum Hcy, VEGF and MCP-1 in control group and DME group were compared. Clinical data from both groups were collected, and univariate and multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting the onset of DME. **Results:** The levels of serum Hcy, VEGF and MCP-1 in DME group were higher than those in control group ( $P<0.05$ ). The incidence of DME was not related to high density lipoprotein (HDL-C), gender, triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL-C), fasting blood glucose, body mass index (BMI), urea nitrogen, age and creatinine ( $P>0.05$ ), but was related to the course of diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin and total cholesterol (TC) ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that, longer duration of diabetes mellitus, higher TC, higher serum Hcy, higher VEGF and higher MCP-1 were risk factors for DME ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The levels of serum Hcy, VEGF and MCP-1 in DME patients are increase, and serum Hcy, VEGF and MCP-1 are the influencing factors of DME.

**Key words:** Diabetic macular edema; Vascular endothelial growth factor; Monocyte chemoattractant protein-1; Homocysteine

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

**Article ID:** 1673-6273(2024)19-3778-03

### 前言

糖尿病性黄斑水肿(DME)是导致 2 型糖尿病(T2DM)患者视力受损的原因之一,尽早评估其发生风险及病情严重程度,对于改善 DME 患者预后具有积极的意义<sup>[1]</sup>。血管内皮生长因子(VEGF)可激活细胞增殖,促使视网膜新生血管大量生成

并引发黄斑中心细胞外液的聚集,引起黄斑水肿<sup>[2]</sup>。单核细胞趋化因子蛋白-1(MCP-1)是一种炎症趋化因子,其可促进内皮细胞紧密连接蛋白磷酸化,诱发 DME<sup>[3]</sup>。同型半胱氨酸(Hcy)是人体内的一种含硫氨基酸,可促使视网膜组织缺血、缺氧<sup>[4]</sup>。本研究检测 DME 患者血清 VEGF、MCP-1、Hcy 水平并分析其临床意义,旨在为 DME 的临床防治提供参考。

\* 基金项目:江苏省高等学校自然科学基金项目(20KJA160426)

作者简介:李巧(1980-),女,硕士,副主任医师,研究方向:眼底病、青光眼及泪道疾病,E-mail:17798835026@163.com

△ 通讯作者:孙梅(1979-),女,硕士,副主任医师,研究方向:眼底病,E-mail:sunmay1979@163.com

(收稿日期:2024-05-16 接受日期:2024-06-07)

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

2020年3月-2022年3月选取在我院治疗的115例DME患者纳入DME组,患者男68例,女47例,平均年龄(52.35±6.86)岁。纳入标准:(1)符合DME诊断标准<sup>[9]</sup>;(2)入组前未曾接受过抗VEGF治疗;(3)签署同意书;(4)临床资料完整者。排除标准:(1)近3月内有内眼手术史;(2)非T2DM导致的黄斑水肿;(3)合并有湿性老年性黄斑变性、脉络膜新生血管、视网膜静脉阻塞;(4)近期使用抗炎、激素及免疫抑制剂;(5)近6月内有感染病史;(6)患有影响血液学指标的全身性疾病患者;(7)严重心脑血管疾病患者。收集同期在我院门诊治疗的无DME的单纯T2DM患者80例纳入对照组,患者男44例,女36例,平均年龄(52.19±7.24)岁,两组性别、年龄具有可比性( $P>0.05$ ),研究经我院伦理审查委员会审核通过。

### 1.2 方法

1.2.1 血清VEGF、MCP-1、Hcy水平检测 抽取对照组门诊当日、DME组入院次日外周静脉血5 mL离心处理获取血清,采

用酶联免疫吸附法检测血清VEGF、MCP-1、Hcy水平。

1.2.2 一般资料 收集所有患者性别、年龄、糖尿病病程、体重指数(BMI)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、糖化血红蛋白、空腹血糖、尿素氮、肌酐。

### 1.3 统计学方法

以SPSS 25.0进行数据分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组数据对比采用t检验,多组数据对比采用单因素方差分析,进一步两两对比采用LSD-T检验。偏态计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示,采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验,单因素和多因素Logistic回归分析DME发病的危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 对照组、DME组的血清VEGF、MCP-1、Hcy水平对比

DME组的血清VEGF、MCP-1、Hcy水平高于对照组( $P<0.05$ ),见表1。

表1 血清VEGF、MCP-1、Hcy水平  
Table 1 Serum VEGF, MCP-1 and Hcy levels

Groups	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	VEGF( $\text{pg/mL}$ )	MCP-1( $\text{pg/mL}$ )
Control group(n=80)	21.68± 3.63	127.53± 23.80	281.42± 26.33
DME group(n=115)	35.36± 4.49	179.35± 24.96	376.39± 30.27
t	-22.590	-14.553	-22.711
P	0.000	0.000	0.000

### 2.2 DME发病的单因素分析

DME发病与性别、年龄、BMI、TG、HDL-C、LDL-C、空腹血

糖、尿素氮、肌酐无关( $P>0.05$ );而与糖尿病病程、糖化血红蛋白、TC有关( $P<0.05$ ),见表2。

表2 DME发病的单因素分析[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]  
Table 2 Univariate analysis of DME incidence [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

Indexes	Control group(n=80)	DME group(n=115)	$t/\chi^2$	P
Gender (male/female)	44(55.00)/36(45.00)	68(59.13)/47(40.87)	0.329	0.755
Age (years old)	52.19± 7.24	52.35± 6.86	-0.157	0.876
Duration of diabetes mellitus (years)	6.27± 1.26	10.54± 2.31	-15.042	0.000
BMI( $\text{kg/m}^2$ )	23.98± 1.25	24.11± 1.36	-0.678	0.498
TC( $\text{mmol/L}$ )	5.97± 0.68	6.83± 0.79	-7.908	0.000
TG( $\text{mmol/L}$ )	2.26± 0.31	2.32± 0.28	-1.048	0.161
HDL-C( $\text{mmol/L}$ )	1.37± 0.26	1.31± 0.23	1.698	0.091
LDL-C( $\text{mmol/L}$ )	3.54± 0.41	3.63± 0.57	-1.211	0.274
Glycosylated hemoglobin(%)	10.39± 1.52	11.78± 1.29	-5.667	0.000
Fasting blood glucose( $\text{mmol/L}$ )	7.72± 0.51	7.84± 0.43	-1.775	0.078
Urea nitrogen( $\text{mmol/L}$ )	4.52± 0.79	4.63± 0.87	-0.901	0.368
Creatinine( $\mu\text{mol/L}$ )	81.02± 6.37	81.85± 5.57	-0.968	0.835

### 2.3 DME发病的多因素分析

以DME是否发生作为因变量(赋值:0=未发生,1=发

生),以糖尿病病程、糖化血红蛋白、TC、血清VEGF、MCP-1、Hcy水平作为自变量,均为连续性变量,原值输入。回归采用逐

步后退法( $\alpha_{进}=0.05, \alpha_{出}=0.10$ )。回归结果发现:糖尿病病程偏长 [OR (95% CI)=1.264 (1.132~1.341),  $P=0.006$ ]、TC 偏高 [OR (95% CI)=1.425 (1.274~1.562),  $P=0.000$ ]、血清 VEGF 偏高 [OR (95% CI)=1.481 (1.363~1.584),  $P=0.000$ ]、MCP-1 偏高 [OR (95% CI)=1.396 (1.262~1.482),  $P=0.000$ ]、Hcy 偏高 [OR (95% CI)=1.567 (1.387~1.623),  $P=0.000$ ] 是 DME 发病的危险因素 ( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

DME 发病机制尚不明确, 血液循环、炎症反应均可能参与 DME 发生, 一般认为是血 - 视网膜屏障破坏, 引发黄斑区视网膜内核层和外丛状层之间大量积聚渗出液, 早期确诊 DME 以及明确其相关危险因素, 可有效帮助患者诊断、治疗, 改善预后<sup>[6]</sup>。

VEGF 可在缺氧状态下激活, 激活后可造成血管渗透性增加, 参与黄斑水肿的发生过程<sup>[2]</sup>。本次研究结果显示 DME 患者血清 VEGF 升高。视网膜静脉阻塞后, 不利于血液循环, 造成供氧不足, 在缺氧环境下能诱导激活 VEGF, 视网膜发生毛细血管无灌注和组织缺血, 进一步导致血栓形成, 导致管腔内压力突然增大, 继而发生 DME<sup>[7]</sup>。同时本研究也发现血清 VEGF 表达偏高是 DME 发生的危险因素, 分析可能是因为 VEGF 表达增加, 血管通透性增加, 从而导致 DME 发生风险增加。

MCP-1 是属于 C-C 家族的炎症趋化因子, 能通过调控炎症反应参与 DME 的发生<sup>[8]</sup>。本次研究结果显示 DME 患者血清 MCP-1 升高, 主要是因为视网膜缺血、缺氧会诱发炎症反应, MCP-1 作为炎症趋化因子, 也随之水平升高, 造成血管通透性增加, 导致血 - 视网膜屏障被破坏<sup>[9]</sup>。同时本研究发现 MCP-1 偏高也是 DME 发生的危险因素, 因为 MCP-1 可激活巨噬细胞, 巨噬细胞可促进细胞凋亡, 进一步加重炎症反应, 促使大量的炎症因子聚集在眼部损伤部位, 血 - 网膜屏障遭到破坏, 从而参与 DME 的发展过程<sup>[10]</sup>。

Hcy 在血管损伤越严重时, 可加速细胞损伤, 导致黄斑水肿的发生<sup>[4]</sup>。本次研究结果显示 DME 患者血清 Hcy 升高。DME 患者存在血管细胞损伤, 而 Hcy 参与血管损伤, 加重了微血管损伤程度, 促进 DME 的疾病进展<sup>[11]</sup>。本次研究发现 Hcy 偏高是 DME 发生的危险因素, 考虑是因为血清 Hcy 能够增加血管损伤程度, 通过激活血小板介导的血管平滑及细胞增殖, 促进机体炎症反应, 增加 DME 患者的黄斑水肿程度<sup>[12]</sup>。

综上所述, DME 患者血清 VEGF、MCP-1、Hcy 水平升高。此外, 血清 VEGF、MCP-1、Hcy 均是 DME 发生的影响因素, 值得引起临床重视。

### 参考文献 (References)

- [1] Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group[J]. Eye (Lond), 2020, 34(Suppl 1): 1-51.
- [2] Patil NS, Mihalache A, Hatamnejad A, et al. Intravitreal Steroids Compared with Anti-VEGF Treatment for Diabetic Macular Edema: A Meta-Analysis[J]. Ophthalmol Retina, 2023, 7(4): 289-299.
- [3] Xavier T, Pallikara S, Saji N, et al. Significance of monitoring vascular endothelial growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 and Interleukin-8 in diabetic macular edema towards early identification of nonresponders to ranibizumab therapy [J]. Indian J Ophthalmol, 2021, 69(6): 1475-1481.
- [4] 何敬, 马楠, 霍红, 等. 同型半胱氨酸水平对视网膜静脉阻塞黄斑水肿程度的影响[J]. 河北医药, 2023, 45(21): 3304-3306.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(4): 7.
- [6] 王琴慧, 刘久萍, 崔冬梅, 等. 糖尿病性黄斑水肿的 FFA 与 OCT 的应用对比[J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(12): 2210-2213.
- [7] Uludag G, Hassan M, Matsumiya W, et al. Efficacy and safety of intravitreal anti-VEGF therapy in diabetic retinopathy: what we have learned and what should we learn further?[J]. Expert Opin Biol Ther, 2022, 22(10): 1275-1291.
- [8] 徐君, 姚丹珍, 夏金盈, 等. 炎症反应在糖尿病视网膜病变中的作用及相关靶点药物的研究进展[J]. 眼科新进展, 2022, 42(8): 664-668, 672.
- [9] 宋蔚, 赵帅, 任百超, 等. 2 型糖尿病患者白内障术后黄斑水肿与房水中 TGF- $\beta$ 2、FGF 及 MCP-1 的研究 [J]. 临床眼科杂志, 2016, 24(5): 385-387.
- [10] 梁雪娇, 杜红艳. 房水中 IL-6 和 MCP-1 浓度与视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的相关性[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(7): 1206-1210.
- [11] 李晓春. 血清胱抑素 C、同型半胱氨酸与糖尿病性黄斑水肿的相关性[J]. 哈尔滨医药, 2016, 36(5): 514-515, 516.
- [12] 何敬, 马楠, 霍红, 等. 血清血管内皮生长因子、同型半胱氨酸与视网膜静脉阻塞黄斑水肿程度的相关性分析 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(1): 107-110.