

• 临床研究 •

MicroRNA-16-5p 和血管内皮生长因子与糖尿病微血管病变的相关性研究

陈端英¹ 何孙本¹ 黄旭日² 苏辰夕¹ 陈敏² 宋玲² 郑建国²

【摘要】目的 探讨血清 MicroRNA-16-5p (miR-16-5p) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 与糖尿病微血管病变 (DMVC) 的相关性。**方法** 选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月收治的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者作为研究对象, 根据是否合并微血管病变分为单纯糖尿病 (DM) 的 DM 组 (n=20) 和发生微血管病变的 DMVC 组 (n=51)。同时选取同期健康体检者作为阴性对照 (NC) 组 (n=20)。统计临床资料, 比较各组生化指标, qRT-PCR 检测各组血清 miR-16-5p 的表达以及 ELISA 试剂盒检测各组血清 VEGF 的表达。分析糖尿病患者发生微血管病变的危险因素。**结果** DM 组和 DMVC 组的 DBP、FBG、LDL-C 和 HbA1c 水平高于 NC 组 ($P<0.05$), DMVC 组的 BMI、SBP 和 TG 水平高于 NC 组 ($P<0.05$)。DMVC 组血清 miR-16-5p 水平低于 NC 和 DM 组, 血清 VEGF 水平高于 NC 和 DM 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示血清 miR-16-5p 表达与 VEGF 呈负相关 ($P<0.05$)。logistic 回归分析显示 VEGF 和 miR-16-5p 表达是糖尿病患者发生微血管病变的影响因素, ROC 曲线分析显示血清 miR-16-5p、VEGF 及两者联合预测糖尿病患者发生微血管病变的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.841、0.702 和 0.837。**结论** 血清 miR-16-5p 表达降低与糖尿病的发生发展有关, 是发生微血管病变的危险因素, miR-16-5p 和 VEGF 可作为预测糖尿病患者发生微血管病变的潜在生物学标志物。

【关键词】 MicroRNA-16-5p; 血管内皮生长因子; 糖尿病; 糖尿病微血管病变**【中图分类号】** R587.1; R587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2024)03-0009-06

Correlation between expression of serum MicroRNA-16-5p and vascular endothelial growth factor and diabetic microangiopathy

CHEN Duanying¹, HE Sunben¹, HUANG Xuri², SU Chenxi¹, CHEN Min², SONG Ling², ZHENG Jianguo²¹ Clinical Lab of the Dental Specialty Hospital Area of Fuzhou First General Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China;² Endocrine Department of the Dental Specialty Hospital Area of Fuzhou First General Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】Objective To investigate the correlation between serum levels of MicroRNA-16-5p (miR-16-5p) and vascular endothelial growth factor (VEGF) and diabetic microangiopathy (DMVC). **Methods** Type 2 diabetes (T2DM) patients admitted from June 2021 to June 2023 were selected as the study subjects. They were divided into the only diabetes (DM) group (n=20) and the diabetic microangiopathy (DMVC) group (n=51) based on whether they had microvascular complications, and healthy subject in the same period were selected as the negative control (NC) group (n=20). Clinical data of each group were analyzed and compared. The expression of serum miR-16-5p was detected by qRT-PCR and the expression of serum VEGF was detected by ELISA kit. Risk factors for developing microvascular complications in diabetic patients were analyzed. **Results** The DBP, FBG, LDL-C, and HbA1c levels in the DM and DMVC groups were higher than those in the NC group ($P<0.05$). The BMI, SBP, and TG levels in the DMVC group were higher than those in the NC group ($P<0.05$). The serum miR-16-5p level in the DMVC group was lower than that in the NC and DM groups, while the serum VEGF level was higher ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum miR-16-5p expression was negatively correlated with VEGF ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that VEGF and miR-16-5p were influencing factors for the occurrence of microvascular complications in diabetic patients. The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for serum miR-16-5p, VEGF, and their combination in predicting the occurrence of microvascular complications in diabetic patients were 0.841, 0.702, and 0.837, re-

基金项目: 福州市卫生健康中青年科学研究项目 (2021-S-wq34)**作者单位:** 1 福建省福州市第一总医院口腔专科院区检验科, 福州 350001; 2 福建省福州市第一总医院口腔专科院区内分泌科, 福州 350001**DOI:** 10.20148/j.fmj.2024.03.003

spectively. **Conclusion** Decreased expression of serum miR-16-5p is associated with the occurrence and development of diabetes and is a risk factor for microvascular complications. miR-16-5p and VEGF can serve as potential biomarkers for predicting the occurrence of microvascular complications in diabetic patients.

【Key words】 microRNA-16-5p; vascular endothelial growth factor; diabetes; diabetic microangiopathy

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 及其并发症严重威胁人类健康, 已成为全球性的公共卫生问题^[1]。糖尿病微血管病变 (diabetic microangiopathy, DMVC) 是出现最早也是最常见的并发症, 由微动脉、毛细血管和微静脉病变引起^[2], 可累及全身各组织器官, 尤其是肾脏、视网膜和神经组织等。微血管病变引起的并发症是导致 DM 患者生活质量降低, 病死率增高的主要原因^[3]。

微小核糖核酸 (miRNA) 是机体内广泛存在且具有组织特异性的 RNA, 参与调控多项生理病理过程^[4]。研究已发现发生 DMVC 时有部分 miRNA 出现异常表达, miRNA 可作为 DMVC 临床诊断和治疗的新靶点^[5]。研究发现与血管生成密切相关的 miR-16-5p 可通过调控 VEGF 的表达参与软骨肉瘤和骨的血管生成^[5-6]。而 VEGF 作为一种重要的血管生成促成因子, 在 DMVC 发生和发展的过程中起到重要作用^[7]。本研究旨在探讨 miR-16-5p 和 VEGF 表达的变化与 2 型糖尿病 (T2DM) 微血管病变的相关性, 以期 DMVC 的诊断和治疗提供更科学的临床证据。

1 资料与方法

1.1 对象

选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月在我院就诊的 71 例 T2DM 患者, 其中发生微血管病变者为 DMVC 组 (51 例), 未发生微血管病变者为 DM 组 (20 例)。同时收集同期在我院进行健康体检者作为阴性对照 (negative control, NC) 组 (20 例)。本次研究通过医院医学伦理委员会审核批准, 患者和健康受试者均同意参加本研究并签署知情同意书。对照组纳入条件: 同期健康体检者; 年龄 18~75 岁, 体检各项指标均显示正常, 且无严重基础疾病。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 糖尿病患者符合中华医学会糖尿病学分会制定的糖尿病诊断标准; (2) DMVC 组患者符合糖尿病微血管病变的诊断标准, 主要病例类型包括糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病周围神经病变; (3) 年龄 18~75 周岁。排除标准: (1) 临床资料不详细; (2) 合并其他眼部疾病及眼底疾病影响眼底检查者; (3) 合并其他肾脏疾病、

肝脏疾病和心血管疾病的患者; (4) 血液系统疾病患者; (5) 恶性肿瘤患者。

1.3 试剂及仪器

Trizol 总 RNA 提取试剂 (美国赛默飞公司, 货号 12183018A); 逆转录试剂盒 (日本 Takara 公司, 货号 RR047A); 荧光定量 PCR 试剂 (日本 Takara 公司, 货号 639676); VEGF ELISA 试剂盒 (武汉优尔生商贸有限公司, 货号 SEA143Mu)。全自动生化分析仪 (深圳迈瑞公司, 型号: BS-2000); 糖化血红蛋白分析仪 (日本爱科来公司, 型号: HA-8180); 微量核酸蛋白检测仪 (美国 BIO-RAD 公司, 型号: Smartspecplus 型); Real-time 检测仪 (美国 ABI 公司, 型号: 7500); 酶联免疫检测仪 (美国 Thermo, 型号: MULTISKAN MK3)。

1.4 指标测定

1.4.1 常规指标检测 静息状态下测定动脉收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP); 空腹状态下测定空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、尿酸 (UA)、血尿素氮 (UREA)、血肌酐 (CREA)。

1.4.2 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测血清 miR-16-5p 表达水平 采集所有受试者空腹静脉血 5 mL 于血清分离管中, 待充分凝固后离心分离出血清。Trizol 法提取血清总 RNA, 所提 RNA 检测 A_{260}/A_{280} , 取 $A_{260}/A_{280} \geq 1.80$ 样品完成后续实验。将总 RNA 逆转录成 cDNA, 所得 cDNA 用作 qRT-PCR 模板。qRT-PCR 总体积 20 μ L: cDNA 1.0 μ L, 2 \times Master Mix 10.0 μ L, 上下游引物各 1.0 μ L, RNase H₂O 7.0 μ L。qRT-PCR 反应条件为: 95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min, 变性 95 $^{\circ}$ C 20 s, 退火延伸 55 $^{\circ}$ C 20 s, 72 $^{\circ}$ C 20 s, 95 $^{\circ}$ C 15 s 进行 40 个循环, 溶解曲线采集 60 $^{\circ}$ C 60 s, 95 $^{\circ}$ C 15 s。每个样品均设置 3 个平行复孔。以 U6 为内参基因, 根据阴性对照调整阈值和基线以确定各个样本的 CT 值, 并根据溶解曲线确定该 CT 值是否有效。将结果导出, 使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 miR-16-5p 相对表达量。所用引物见表 1 和表 2。

表 1 miRNA 反转录引物

名称	引物序列 (5'—3')
miR-16-5p-R	CTCAACTGGTGTCTGTTGGAGTCGGCAA-TTCAGTTGAGCGCCAATA
U6-R	AACGCTTCACGAATTTGCGT

表 2 qRT-PCR 所用的引物

名称	引物序列 (5'—3')
miR-16-5p-F	ACACTCCAGCTGGGTAGCAGCACGT-AAATA
统一反向 URP	TGGTGTCTGTTGGAGTCG
U6-F	CTCGCTTCGGCAGCACA
U6-R	AACGCTTCACGAATTTGCGT

1.4.3 ELISA 检测血清 VEGF 水平 采用 ELISA 试剂盒检测血清中的 VEGF 水平, 具体操作严格按照试剂盒说明书进行。各标准品及样本吸光度 (A) 值扣除空白孔 A 值, 用标准物的浓度与 A 值计算出标准曲线的回归方程式, 将样本的 A 值代入方程式 ($Y = 42.299X^2 + 170.36X + 1.361$), 计算出样本浓度。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计软件处理数据, 计量资料若满足正态分布, 以均数±标准差表示, 多组比较方差齐采用方差分析, 方差不齐采用 Kruskal Wallis H 检验, 进一步组间比较采用 LSD 检验; miR-16-5p 和 VEGF 的表达相关性分析采用 Pearson 法分析, T2DM 患者发生微血管病变的影响因素采用二元 logistic 回归分析。建立受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 分析 miR-16-5p 和 VEGF 预测 T2DM 微血管病变的灵敏度、特异性。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 各组一般临床资料比较

DM 组和 DMVC 组的 DBP、FBG、LDL-C 和 HbA1c 水平均高于 NC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); DMVC 组的 BMI、SBP 和 TG 水平均高于 NC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 各组一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	NC 组	DM 组	DMVC 组	F 值	P 值
年龄/岁	61.00±9.95	62.50±6.88	62.00±8.60	0.16	0.850 4
BMI/ (kg/m ²)	22.39±1.99	24.50±3.09	24.73±2.96 ^①	5.17	0.007 5
SBP/mmHg	117.35±5.30	123.10±13.24	138.45±18.19 ^{①②}	16.77	<0.000 1
DBP/mmHg	72.40±3.84	79.60±5.73 ^①	83.71±10.20 ^①	13.34	<0.000 1
FBG (mmol/L)	5.17±0.42	7.53±2.05 ^①	9.20±3.86 ^①	12.63	<0.000 1
TC (mmol/L)	4.76±0.91	5.16±1.00	5.36±1.34	1.81	0.169 2
TG (mmol/L)	1.26±0.96	1.60±0.83	2.39±2.17 ^①	3.61	0.031 2
HDL-C (mmol/L)	1.47±0.40	1.30±0.32	1.21±0.41 ^①	3.21	0.045 3
LDL-C (mmol/L)	2.61±0.67	3.35±0.70 ^①	3.34±1.06 ^①	4.96	0.009 1
HbA1c (%)	5.38±0.32	7.21±1.23 ^①	7.74±1.45 ^①	26.10	<0.000 1
UA (μmol/L)	313.42±72.96	333.80±80.27	372.70±106.60	3.23	0.042 2
UREA (mmol/L)	5.13±1.19	5.70±1.59	6.01±1.94	1.87	0.160 1
CREA (μmol/L)	65.71±14.02	66.53±15.29	73.15±25.89	1.18	0.313 2

注: 与对照组比较, ① $P < 0.05$; 与 DM 组比较, ② $P < 0.05$ 。1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 各组血清 miR-16-5p、VEGF 水平比较

糖尿病患者血清 miR-16-5p 水平低于 NC 组, 而 DMVC 组血清 miR-16-5p 水平低于 DM 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。糖尿病患者血清 VEGF 水平高于 NC 组, 而 DMVC 组血清 VEGF

水平高于 DM 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。经 Pearson 方法进行相关性分析, 结果显示, 在糖尿病患者中血清 VEGF 表达与 miR-16-5p 的表达呈负相关 ($r = -0.528$, $P < 0.05$)。

表 4 各组血清 miR-16-5p、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	NC 组	DM 组	DMVC 组	F 值	P 值
miR-16-5p	2.10±0.72	1.50±0.48 ^①	0.88±0.39 ^{①②}	45.11	<0.0001
VEGF (pg/mL)	23.11±8.61	54.26±29.76 ^①	79.72±41.76 ^{①②}	19.80	<0.0001

注: 与对照组比较, ① $P < 0.05$; 与 DM 组比较, ② $P < 0.05$ 。

2.3 影响糖尿病发生微血管病变的多因素分析

以是否发生微血管病变为因变量,以 miR-16-5p 和 VEGF 的表达以及有显著差异的临床指标为自变量,行二元 logistic 回归分析,结果显示,只有 miR-16-5p 和 VEGF 的表达是糖尿病患者发生微血管病变的主要影响因素。见表 5。

2.4 血清 miR-16-5p、VEGF 对糖尿病患者微血管病变的预测价值

ROC 曲线显示,血清 miR-16-5p、VEGF 及两者联合预测糖尿病患者微血管病变的 AUC 分别为

0.841、0.702 和 0.837,结果显示单独使用血清 miR-16-5p 或者 miR-16-5p 联合 VEGF 均有预测价值。见表 6 和图 1。

表 5 糖尿病患者发生微血管病变的影响因素

二元 logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
miR-16-5p	-2.961	0.755	15.367	0.000	0.052 (0.012, 0.227)
VEGF	0.022	0.010	5.243	0.022	1.022 (1.003, 1.042)

表 6 血清 miR-16-5p、VEGF 对糖尿病患者微血管病变的预测价值

变量	AUC	95%CI	P 值	Cut-off 值	敏感度	特异度	Youden 指数
miR-16-5p	0.841	(0.744, 0.938)	0.008	≤ 1.015	0.725	0.726	0.575
VEGF	0.702	(0.567, 0.837)	0.000	≥ 54.322 (pg/mL)	0.706	0.700	0.406
两者联合	0.837	(0.740, 0.935)	0.000		0.706	0.850	0.556

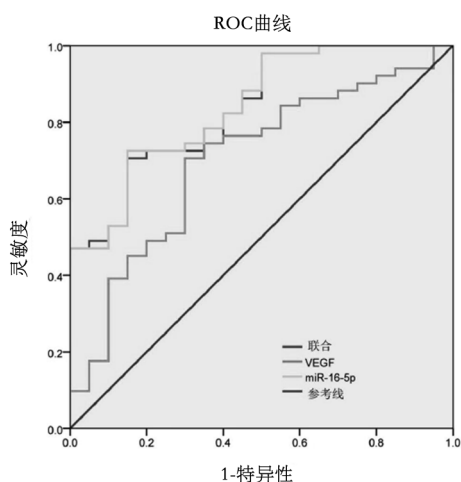


图 1 糖尿病患者血清 miR-16-5p、VEGF 及两者联用预测微血管病变的 ROC 曲线

3 讨论

糖尿病是一组由胰岛素分泌绝对不足和/或胰岛素生物学效应降低引起的,以碳水化合物、蛋白质、脂肪代谢紊乱为特征的综合征^[8]。糖尿病已严重威胁人类健康,其防治已写入“健康中国 2030”规划纲要^[9]。超过 50% 的糖尿病患者死于微血管病变。随病程延长,糖尿病患者出现微血管病变的几率显著增加^[10]。研究发现,病程超过 5 年的 T1DM 患者及早期的 T2DM 患者中,约 50% 会发生糖尿病周围神经病变^[11];近 60% 的 T2DM 患者在确诊后的 10 年内会出现不同程度的视网膜病变^[12]。此外,肾脏微血管病变是导致糖尿病患者终末期肾病的最主要原因^[13]。DMVC 的病理特征是微循环血

管生长异常和通透性增高。VEGF-A 是 VEGF 家族中最重要和最受关注的成员,常被称为 VEGF,VEGF 作为一种重要的血管生成促成因子,帮助在低氧情况下形成血管网络以改善组织血液供应^[14]。陈军等^[15]研究显示,VEGF 升高是微血管病变的危险因素。T2DM 患者持续高血糖导致 VEGF 表达升高,促使血管内皮功能损伤,引发微血管病变,加快糖尿病肾病发生。JAIN 等^[16]发现与正常健康人比较,糖尿病视网膜病变患者血清 VEGF 水平随着血糖升高而显著升高,促进疾病进展。本研究也发现 VEGF 表达水平在 T2DM 患者中增高,且随着微血管病变的形成,VEGF 表达水平显著增高。可见 VEGF 可作为 DM 发生微血管病变的危险因素。

T2DM 患者的微血管病变是其各种并发症的病理基础,也是决定其预后的重要因素之一^[17]。因此,如何早期发现或者筛查 DMVC,以期通过积极有效的干预从而改善病变的研究势在必行。miRNA 是一类由大约 18~25 个核苷酸组成的非编码 RNA。miRNAs 可以结合到靶 RNA 的 3' 非编码区域,从而抑制 RNA 的转录翻译^[18]。ZHONG 等^[19]在糖尿病小鼠肾组织发现 miR-21 显著增加,它的表达与微量白蛋白尿、肾纤维化和炎症的发展有关。进一步研究发现 miR-21 通过靶向 Smad7 进一步激活 TGF- β 和 NF- κ B 信号促进糖尿病肾病发生,通过靶向 miR-21 能有效抑制糖尿病肾病进展。LI 等^[20]发现 miR-200b 在糖尿病视网膜病变患者中低表达,在糖尿病大鼠中过表达 miR-200b,通过

靶向 VEGF 导致血管内皮生长因子相关 mRNA 及蛋白表达减少,抑制糖尿病视网膜膜发生病变。这些研究都提示 miRNA 能参与 T2DM 的微血管病变、炎症反应、代谢异常等过程。当前 miRNA 常用检测方法是 RT-PCR,它具备更高的灵敏度及特异性^[21],用于临床诊断有一定的优势,呈现出非侵袭性检测及治疗疾病的潜能。本研究前期通过文献调研以及预实验筛选出 miR-16-5p,它是 miR-16 家族成员之一,miR-16 定位于人染色体 13q14 位点处,最早作为抑癌基因在慢性粒细胞白血病中被发现^[22]。多个研究发现 miR-16-5p 能特异性靶向降解 VEGF mRNA 来调控 VEGF 的表达,进而调控肿瘤进展^[23]。但是 miR-16-5p 在 DMVC 中的表达和作用还未有研究。

本研究发现 miR-16-5p 在 T2DM 患者中的表达低于健康对照组,随着微血管病变出现,其表达水平下降,提示 miR-16-5p 与糖尿病微血管病变病程进展相关。Pearson 相关分析显示,T2DM 血清 VEGF 表达与 miR-16-5p 表达呈负相关。进一步说明 miR-16-5p 表达与 VEGF 表达密切相关,提示 miR-16-5p 可能通过调控 VEGF 的表达影响微血管病变的发生。但由于本研究收集的样本数还不够多,存在一定的局限性,需继续深入研究。下一步可扩大样本量进一步确认,并可通过细胞或动物实验验证两者的作用。logistic 分析和 ROC 结果显示,VEGF、miR-16-5p 是 T2DM 发生微血管病变的影响因素,miR-16-5p 单独或者与 VEGF 联合可以作为糖尿病患者发生微血管病变的预测因子。

综上所述,T2DM 患者发生微血管病变时血清 miR-16-5p 表达降低,miR-16-5p 可能通过调控 VEGF 的表达参与 T2DM 微血管病变的进展。miR-16-5p 是 DM 发生微血管病变的影响因素,是预测和防治微血管病变的潜在生物标志物,但其具体作用机制还需进一步研究加以验证。

参考文献

- [1] CROWLEY K, SCANAILL P, HERMANIDES J, et al. Current practice in the perioperative management of patients with diabetes mellitus: a narrative review [J]. Br J Anaesth, 2023, 131 (2): 242-252.
- [2] TU C, WANG L, WEI L. RNA-binding proteins in diabetic microangiopathy [J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36 (5): e24407.
- [3] LI Y, LIU Y, LIU S, et al. Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8 (1): 152.
- [4] DIENER C, KELLER A, MEESE E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic [J]. Trends Genet, 2022, 38 (6): 613-626.
- [5] 范泽楠, 贺朝晖. 糖尿病血管并发症微小 RNA 研究进展 [J]. 泸州医学院学报, 2019, 42 (2): 199-204.
- [6] CHEN S S, TANG C H, CHIE M J, et al. Resistin facilitates VEGF-A-dependent angiogenesis by inhibiting miR-16-5p in human chondrosarcoma cells [J]. Cell Death Dis, 2019, 10 (1): 31.
- [7] YU T, YOU X, ZHOU H, et al. MiR-16-5p regulates postmenopausal osteoporosis by directly targeting VEGFA [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12 (10): 9500-9514.
- [8] CEFALU W T, BUSE J B, TUOMILEHTO J, et al. Update and next steps for real-world translation of interventions for type 2 diabetes prevention: Reflections from a diabetes care editors' expert forum [J]. Diabetes Care, 2016, 39 (7): 1186-201.
- [9] 《中国老年型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南 (2022 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30 (1): 2-51.
- [10] YANG J, LIU Z. Mechanistic Pathogenesis of endothelial dysfunction in diabetic nephropathy and retinopathy [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 816400.
- [11] SZOSTAK J, GORĄCY A, DURYS D, et al. The role of MicroRNA in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (7): 6214.
- [12] 万淑君, 孔祥, 吕坤. 非编码 RNA 与糖尿病血管病变的关系 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2021, 41 (5): 6.
- [13] FORRESTER J V, KUFFOVA L, DELIBEGOVIC M. The role of inflammation in diabetic retinopathy [J]. Front Immunol, 2020, 11: 583687.
- [14] DING R, ZHU S, ZHAO X, et al. Vascular endothelial growth factor levels in diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1238758.
- [15] 陈军, 周海舟, 柏颖, 等. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶, 血管内皮生长因子基因在 2 型糖尿病患者中的表达及临床价值 [J]. 热带医学杂志, 2020, 20 (9): 5.
- [16] JAIN A, SAXENA S, KHANNA V K, et al. Status of serum VEGF and ICAM-1 and its association with external limiting membrane and inner segment-outer segment junction disruption in type 2 diabetes mellitus [J]. Mol Vis, 2013, 19: 1760-1768.
- [17] GENG T, ZHU K, LU Q, et al. Healthy lifestyle behaviors, mediating biomarkers, and risk of microvascular complications among individuals with type 2 diabetes: A cohort study [J]. PLoS Med, 2023, 20 (1): e1004135.
- [18] PARK S Y, JEONG H J, YANG W M, et al. Implications of microRNAs in the pathogenesis of diabetes [J]. Arch Pharm Res, 2013, 36 (2): 154-166.
- [19] ZHONG X, CHUNG A C, CHEN H Y, et al. miR-21 is a key therapeutic target for renal injury in a mouse model of type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2013, 56 (3): 663-674.
- [20] LI E H, HUANG Q Z, LI G C, et al. Effects of miRNA-200b on the development of diabetic retinopathy by targeting VEGFA

- gene [J]. Biosci Rep, 2017, 37 (2): BSR20160572.
- [21] 陈云霞, 司徒, 高倩, 等. 血浆 miR-27 在糖尿病视网膜病变患者中的表达及其临床价值 [J]. 国际眼科杂志, 2021, 21 (1): 5.
- [22] RAVECHE E S, SALERNO E, SCAGLIONE B J, et al. Ab-normal microRNA-16 locus with synteny to human 13q14 linked to CLL in NZB mice [J]. Blood, 2007, 109 (12): 5079-5086.
- [23] YANG L, YANG S, REN C, et al. Deciphering the roles of miR-16-5p in malignant solid tumors [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 148: 112703.

• 临床研究 •

福建省男性鼻咽癌住院率时空分布特征及社会环境影响因素分析

黄婧如¹ 张俊超² 郭巧娟³ 袁潇潇⁴ 饶志翔⁴

【摘要】目的 了解福建男性鼻咽癌住院率地区分布差异, 探讨潜在的社会影响因素。**方法** 收集 2018—2020 年男性鼻咽癌 5 500 例首次报销记录数据, 通过全局自相关、局部自相关分析方法探讨其空间分布特征, 并运用多种回归模型分析其社会影响因素。**结果** 鼻咽癌男性年均住院率 9.24/10 万, 且男性鼻咽癌住院率呈现空间自相关分布, 其中高-高聚集地区主要位于福州市, 低-低聚集地区主要位于南平市和宁德市; 对比多个回归模型, 最小二乘法模型、时间固定效应模型、双向固定效应模型均显示夜间光照强度是鼻咽癌住院率的影响因素 (系数 $\beta=2.52, 0.35, 2.09$), 模型拟合度分别为 0.2, 0.2, 0.76。**结论** 福建省男性鼻咽癌住院率分布具有空间自相关性。夜间光照强度可能会增加福建省男性鼻咽癌住院率。

【关键词】 男性鼻咽癌住院率; 空间流行病学; 空间自相关; 双向固定效应; 夜间光照强度

【中图分类号】 R197.1 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2024)03-0014-04

鼻咽癌 (Nasopharyngeal cancer, NPC) 是一种恶性上皮性肿瘤, 在东南亚和东亚地区有着较高的发病率^[1]。目前大多数学者认为肿瘤是内、外环境致癌因素和遗传易感因素长期、多阶段共同作用的结果。相关研究显示夜间光照会增加乳腺癌^[2]、结直肠癌^[3]、甲状腺癌^[4]的发病风险。近些年随着夜间人工照明的不断增加, 中国受到了严重的光污染^[5-6]。福建省位于我国东南沿海地区, 也是我国鼻咽癌高发地区, 尚未有光污染对鼻咽癌的时空影响的研究。此外, 研究还显示鼻咽癌男性发病率是女性的 2~3 倍^[7-8]。本研究通过福建城镇居民基本医疗保险住院报销记录, 探讨福建省男性鼻咽癌住院率与夜间光照强度的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

鼻咽癌住院相关数据来源于福建省医疗保障中心提供的 2018 年 1 月至 2020 年 12 月城乡居民基

本医疗保险住院报销记录数据库, 依据《中国肿瘤登记指导手册》和《国际疾病分类肿瘤学专辑》(ICD-10) 的编码分类提取了 C11 鼻咽癌患者的住院记录, 筛选并收集男性鼻咽癌首次住院数据, 最终获得了 5 550 份首次住院记录。本研究从数据库中病例的个案具体信息涉及鼻咽癌患者的年龄、性别、入院时间、家庭地址和参保地区, 以及行政区划代码、诊断机构等。出于保护患者隐私的目的, 患者的姓名、身份证等个人信息被进行加密处理。各区县的人口数据来源于福建省统计局, 2019—2021 年的统计年鉴。

1.2 方法

1.2.1 统计学分析 采用 ArcGIS 10.5 软件对鼻咽癌发病率进行全局自相关和局部空间自相关分析, 计算全局自相关系数、局部自相关模式等统计量。全局 Moran's I 指数的取值范围近似为 $-1 \sim 1$; <0 表示负相关, 0 表示不相关, >0 表示正相关。

作者单位: 1 福建中医药大学中西医结合学院, 福州 350122; 2 福建医科大学附属南平第一医院, 南平 353000; 3 福建医科大学附属肿瘤医院放疗科, 福州 350014; 4 福建中医药大学人文与管理学院, 福州 350122

通信作者: 饶志翔, Email: 2023026@fjtcn.edu.cn

DOI: 10.20148/j.fmj.2024.03.004