

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.06.004

糖尿病视网膜病变患者血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3
与糖脂代谢和预后的关系研究*杨清清,李 宁[△]

西电集团医院眼科,陕西西安 710077

摘要:目的 探讨糖尿病视网膜病变(DR)患者血清沉默信息调节因子 4(SIRT4)、补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 5(CTRP5)、半乳糖凝集素-3(Galectin-3)与糖脂代谢和预后的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月该院收治的 115 例 DR 患者作为 DR 组,其中非增生型 DR 患者 61 例(非增生型 DR 组)、增生型 DR 患者 54 例(增生型 DR 组),另选取同期在该院进行健康体检的受试者 50 例作为对照组。对 DR 组和对照组 SIRT4、CTRP5、Galectin-3、血糖[空腹血糖(FPG)]、血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]指标进行检测并比较。同时分析 DR 患者血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 与血糖、血脂指标的相关性。对治疗后的 DR 患者进行 6 个月的随访观察,根据患者的视力残疾状况将患者分为预后良好组和预后不良组,比较两组血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 DR 患者预后不良的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 单项或 3 项联合检测对 DR 患者预后不良的预测价值。结果 血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3、FPG、TC、TG、LDL-C 水平均表现为增生型 DR 组>非增生型 DR 组>对照组,而 HDL-C 水平表现为增生型 DR 组<非增生型 DR 组<对照组,任意两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示 DR 患者的 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 水平与 FPG、TG、TC、LDL-C 水平呈正相关($P<0.05$),与 HDL-C 水平呈负相关($P<0.05$)。预后不良组血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 水平高于预后良好组($P<0.05$)。预后不良组 DR 病程长于预后良好组($P<0.05$),增生型 DR 比例高于预后良好组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,SIRT4 ≥ 24 ng/mL、CTRP5 ≥ 8 ng/mL、Galectin-3 $\geq 1\ 400$ ng/mL、DR 病程 ≥ 6 个月、DR 分期为增生型是 DR 患者预后不良的独立危险因素($OR>1, P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 单项检测最佳截断值分别为 24 ng/mL、8 ng/mL、1 400 pg/mL 时,各指标预测 DR 患者预后不良的 AUC 分别为 0.796、0.743、0.718。以多因素 Logistic 回归分析的结果建立模型 $\ln(P/1-P) = 0.573 \times X_{\text{SIRT4}} + 0.809 \times X_{\text{CTRP5}} + 0.424 \times X_{\text{Galectin-3}}$,作为 3 项指标联合检测的模型,结果该模型预测 DR 患者预后不良的 AUC 为 0.833(95%CI:0.706~0.961),具有较高预测价值。结论 DR 患者血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 水平升高,并与患者的糖脂代谢有一定的相关性,且 SIRT4 ≥ 24 ng/mL、CTRP5 ≥ 8 ng/mL、Galectin-3 $\geq 1\ 400$ ng/mL、DR 病程 ≥ 6 个月、DR 分期为增生型是 DR 患者预后不良的危险因素,SIRT4、CTRP5、Galectin-3 联合检测较单项检测对 DR 患者预后不良的预测价值更高。

关键词:糖尿病视网膜病变; 沉默信息调节因子 4; 补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 5; 半乳糖凝集素-3; 糖脂代谢

中图法分类号:R587.2;R774.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)06-0739-06

Study on relationship between serum SIRT4,CTRP5 and Galectin-3 levels with glycolipid
metabolism and prognosis in patients with diabetic retinopathy*YANG Qingqing, LI Ning[△]

Department of Ophthalmology, Xidian Group Hospital, Xi'an, Shaanxi 710077, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum silent information regulator 4 (SIRT4), complement C1q tumor necrosis factor-related protein 5 (CTRP5) and galectin-3 with glucose and glycolipid metabolism and prognosis in the patients with diabetic retinopathy (DR). **Methods** A total of 115 patients with DR admitted and treated in this hospital from January 2021 to January 2022 were selected as the DR group, including 61 cases of non-proliferative type DR (non-proliferative DR group) and 54 cases of proliferative type DR (proliferative DR group). The other 50 healthy subjects undergoing physical examination in

* 基金项目:陕西省 2021 年科技计划项目(2021QJ-331)。

作者简介:杨清清,女,主治医师,主要从事视网膜病变的诊治工作。 [△] 通信作者, E-mail:asecho@163.com。

this hospital during the same period were selected as the control group. The levels of SIRT4, CTRP5, Galectin-3, blood glucose [fasting blood glucose (FPG)] and blood lipids [total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)] indicators were measured in the DR group and control group and the comparison was performed. The correlation between the levels of SIRT4, CTRP5 and Galectin-3 with blood glucose and lipid indicators was analyzed. After treatment, a six-month follow-up observation was conducted on the patients with DR. According to the visual disability status of the patients, they were divided into the good prognosis group and poor prognosis group. The levels of SIRT4, CTRP5 and Galectin-3 were compared between the two groups. The multivariate Logistic regression was adopted to analyze the risk factors of poor prognosis in the patients with DR. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of SIRT4, CTRP5 and Galectin-3 single or 3-item combination in predicting the poor prognosis in the patients with DR. **Results** The levels of serum SIRT4, CTRP5, Galectin-3, FPG, TC, TG and LDL-C all were manifested as the proliferative DR group > non-proliferative DR group > control group, while the HDL-C level was manifested as the proliferative DR group < non-proliferative DR group < control group, moreover the difference between any two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that SIRT4, CTRP5 and Galectin-3 in the patients with DR were positively correlated with FPG, TG, TC and LDL-C ($P < 0.05$), and negatively correlated with HDL-C ($P < 0.05$). The serum SIRT4, CTRP5 and Galectin-3 levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). The duration of DR in the poor prognosis group was longer than that in the good prognosis group ($P < 0.05$), and the proportion of proliferative DR was higher than that in the good prognosis group ($P < 0.05$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that $SIRT4 \geq 24 \text{ ng/mL}$, $CTRP5 \geq 8 \text{ ng/mL}$, $Galectin-3 \geq 1\,400 \text{ ng/mL}$, DR course ≥ 6 months, and DR stage as proliferative type were the independent risk factors for the poor prognosis in the patients with DR ($OR > 1$, $P < 0.05$). The ROC curve results showed that when the optimal cutoff values for serum SIRT4, CTRP5, and Galectin-3 single item detection were 24 ng/mL, 8 ng/mL and 1 400 pg/mL respectively, the areas under the curve (AUC) of various indicators for predicting the poor outcome in the patients with DR were 0.796, 0.743 and 0.718, respectively. The model established by the results of multiple Logistic regression analysis was $\ln(P/1-P) = 0.573 \times X_{SIRT4} + 0.809 \times X_{CTRP5} + 0.424 \times X_{Galectin-3}$, AUC of this model for predicting the adverse outcome in the patients with DR was 0.833 (95% CI: 0.706–0.961), indicating high predictive value. **Conclusion** The serum SIRT4, CTRP5 and Galectin-3 levels in the patients with DR are increased, which has a certain correlation with glucolipid metabolism level, moreover the $SIRT4 \geq 24 \text{ ng/mL}$, $CTRP5 \geq 8 \text{ ng/mL}$, $Galectin-3 \geq 1\,400 \text{ ng/mL}$, DR course ≥ 6 months and DR stage as the proliferative type are the independent risk factors for the poor prognosis in patients with DR. The combined detection of SIRT4, CTRP5 and Galectin-3 has a higher predictive value in the poor prognosis in DR patients compared to single item detection.

Key words: diabetic retinopathy; silent information regulator 4; complement C1q tumor necrosis factor-related protein 5; galectin-3; glycolipid metabolism

糖尿病属于内分泌基础代谢性疾病,发病时患者的血糖持续升高,以此为主要病理特征,并伴有多尿、多饮、多食、体质量减少(三多一少)等典型症状,严重危害患者的生命健康,在老年人群中广泛存在。糖尿病对患者的危害性还体现在长期的糖尿病患病过程会损伤多个脏器组织^[1]。其中糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见的并发症,会导致患者的视网膜出现增厚、硬性渗出等症状,使视力水平降低,严重者可导致患者出现视力残疾、失明等,影响患者的生活质量^[2]。目前,对于 DR 尚无特效的治疗手段,存在治疗难度大的问题,且患者预后差,其视力残疾发生率较高^[3]。血清沉默信息调节因子 4(SIRT4)是由多

个氨基酸组成并存在于线粒体中的一种蛋白酶,具有多重生物学活性和功能,在心血管疾病、神经退行性病变、肿瘤疾病、糖尿病等疾病的发生、发展过程中发挥重要作用^[4]。补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 5(CTRP5)是脂肪因子家族中的成员,可以调节机体的能量代谢,参与炎症反应,并与糖代谢、胰岛素抵抗等生理过程密切相关^[5]。半乳糖凝集素-3(Galectin-3)是半乳糖苷结合凝集素家族的重要成员,可调节细胞生长、修复和凋亡,参与机体炎症反应和免疫反应,且与糖尿病及其多种并发症相关^[6]。现临床有关 SIRT4、CTRP5 与 Galectin-3 在 DR 发病中的报道相对较少,且其与 DR 患者的糖脂代谢及预后间的关系

尚未完全明确。为此,本研究以 DR 患者为研究对象,检测其血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 水平,并对这 3 项指标与患者的糖脂代谢及预后的关系进行分析研究,以期改善 DR 患者的预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月本院收治的 115 例 DR 患者作为 DR 组。纳入标准:(1)均为本院收治的糖尿病患者,符合《国家基层糖尿病防治管理指南:2018》^[7]中的相关诊断标准;(2)糖尿病患者均伴有 DR,符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南:2014 年》^[8]中的相关标准;(3)患者均在本院接受统一规范化的 DR 治疗;(4)患者基础资料完整无缺项。排除标准:(1)原发性眼科疾病患者,包括青光眼、白内障、视神经萎缩等疾病;(2)非糖尿病因素导致的视网膜病变患者;(3)合并全身性感染的患者;(4)评价指标数据缺失的患者;(5)合并其他糖尿病并发症的患者;(6)严重肝肾功能不全的患者;(7)中途自愿退出的患者。DR 组中男 56 例,女 59 例;年龄 50~80 岁,平均(65.46±7.98)岁;体质质量指数(BMI)19~28 kg/m²,平均(22.91±2.98)kg/m²;有吸烟史 10 例,有饮酒史 21 例,有高血压病史 34 例,有高脂血症史 27 例;糖尿病病程 5~15 年,平均(9.75±2.87)年;DR 病程 3~12 个月,平均(6.73±1.97)个月;DR 分期:增生型 54 例(增生型 DR 组),非增生型 61 例(非增生型 DR 组)。另选取同期在本院进行健康体检的 50 例健康受试者作为对照组,其中男 26 例、女 24 例,年龄 45~78 岁、平均(63.27±8.92)岁,BMI18~28 kg/m²、平均(23.02±2.89)kg/m²。对照组所有受试者各项生理指标正常,近期无重大疾病,无眼科疾病史。DR 组与对照组性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),均衡可比。本研究方案经本院医学伦理学委员会批准(20210015)。所有研究对象对本研究均知情同意并自愿参与。

1.2 方法 采集 DR 组入院后晨起和对照组体检时空腹静脉血 3 mL,采用 TDX4 血型卡专用离心机(青岛精诚仪器仪表有限公司)进行离心得到血清标本,离心参数:离心半径 4 cm、时间 15 min、转速 3 000 r/min,将其保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测

患者血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 水平,检测仪器为 Synergy H1 型多功能酶标仪(美国 BioTek 公司),检测试剂盒分别购于上海机纯实业有限公司、江西江蓝纯生物试剂有限公司及上海信裕生物科技有限公司。另外,采用 CS-1200 型全自动生化分析仪(迪瑞医疗科技股份有限公司)检测所有研究对象的空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。

1.3 观察指标 (1)比较 DR 组及对照组 SIRT4、CTRP5、Galectin-3、FPG、TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平。(2)按照《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南:2014 年》^[8]推荐的治疗方法对 DR 组患者进行统一、规范化的治疗干预,对患者进行 6 个月的门诊随访观察,随访截止时间为 2023 年 3 月,随访终止事件为随访到期或患者死亡,根据患者的视力水平评估其预后效果,其中最佳矫正视力水平<0.8 为预后不良,最佳矫正视力≥0.8 为预后良好^[9],将患者分为预后不良组和预后良好组,对两组患者的 SIRT4、CTRP5 和 Galectin-3 水平进行比较,并比较预后不良组和预后良好组的临床资料。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析血清 SIRT4、CTRP5 水平与糖脂代谢指标(FPG、TC、TG、LDL-C、HDL-C)的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 DR 患者预后不良的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 单项或 3 项联合检测对患者预后不良的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 增生型 DR 组、非增生型 DR 组、对照组各项指标水平比较 血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3、FPG、TC、TG、LDL-C 水平均表现为增生型 DR 组>非增生型 DR 组>对照组,而 HDL-C 水平表现为增生型 DR 组<非增生型 DR 组<对照组,任意两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 增生型 DR 组、非增生型 DR 组、对照组各项指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SIRT4 (ng/mL)	CTRP5 (ng/mL)	Galectin-3 (pg/mL)	FPG (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
对照组	50	14.12±3.01	4.01±0.89	912.27±302.40	5.12±0.69	4.08±0.68	1.12±0.35	2.62±0.58	1.29±0.38
非增生型 DR 组	61	21.82±4.76 ^a	6.76±1.74 ^a	1 210.32±345.48 ^a	7.18±0.82 ^a	5.79±0.83 ^a	1.98±0.46 ^a	3.79±0.65 ^a	0.91±0.30 ^a
增生型 DR 组	54	26.37±4.98 ^{ab}	9.82±2.01 ^{ab}	1 532.20±510.45 ^{ab}	8.87±1.15 ^{ab}	6.56±1.09 ^{ab}	2.57±0.68 ^{ab}	4.82±0.89 ^{ab}	0.77±0.27 ^{ab}
<i>F</i>		101.828	163.706	32.138	219.391	108.180	102.946	118.263	36.988
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与非增生型 DR 组,^b $P<0.05$ 。

2.2 血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 水平与糖脂代谢指标的相关性分析 经 Pearson 相关分析显示,DR 患者血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 水平与 FPG、TG、TC、LDL-C 水平呈正相关($P<0.05$),与 HDL-C 水平呈负相关($P<0.05$)。见表 2。

表 2 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 与糖脂代谢指标的 相关性分析						
指标	SIRT4		CTRP5		Galectin-3	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FPG	0.478	0.001	0.510	<0.001	0.369	<0.001
TC	0.533	<0.001	0.621	<0.001	0.432	0.003
TG	0.556	<0.001	0.493	<0.001	0.441	<0.001
LDL-C	0.598	<0.001	0.534	<0.001	0.458	<0.001
HDL-C	-0.522	<0.001	-0.519	<0.001	-0.498	<0.001

2.3 不同预后患者的血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 水平比较 115 例 DR 患者,均随访 6 个月,无失访病例,预后良好组 74 例,预后不良组 41 例,DR 患者预后不良发生率为 35.65%(41/115)。预后不良组患者血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 水平均高于预后良好组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后患者的 SIRT4、CTRP5 与 Galectin-3 水平 比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	SIRT4 (ng/mL)	CTRP5 (ng/mL)	Galectin-3 (pg/mL)
预后良好组	74	19.92±3.94	6.08±1.04	1 123.44±344.63
预后不良组	41	31.24±4.02	12.02±1.98	1 763.25±522.57
<i>t</i>		-14.651	-17.891	-7.034
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 预后良好组和预后不良组临床资料比较 预后

表 4 预后良好组和预后不良组临床资料比较[<i>n</i> (%)或 $\bar{x}\pm s$]							
组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	有吸烟史	有饮酒史
		男	女				
预后良好组	74	34(45.95)	40(54.05)	65.01±6.98	22.82±2.89	6(8.11)	13(17.57)
预后不良组	41	22(53.66)	19(46.34)	66.27±7.87	23.09±2.98	4(9.76)	8(19.51)
χ^2 或 <i>t</i>		0.628		-0.886	-0.475	0.002	0.067
<i>P</i>		0.428		0.378	0.636	0.964	0.796

组别	<i>n</i>	有高血压病史	有高脂血症史	糖尿病病程(年)	DR 病程(月)	DR 分期	
						增生型	非增生型
预后良好组	74	20(27.03)	16(21.62)	9.48±1.97	5.62±1.04	24(32.43)	50(67.57)
预后不良组	41	14(34.15)	11(26.83)	10.23±2.87	8.73±2.01	30(73.17)	11(26.83)
χ^2 或 <i>t</i>		0.642	0.398	-1.490	-9.245	17.579	
<i>P</i>		0.423	0.528	0.141	<0.001	<0.001	

良好组患者性别、年龄、BMI、糖尿病病程及有吸烟史、有饮酒史、有高血压史、有高脂血症史的比例与预后不良组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);而预后不良组患者的 DR 病程长于预后良好组,增生型 DR 比例高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 DR 患者预后不良的影响因素 以 DR 患者预后情况(预后不良=1,预后良好=0)为因变量,以表 3、表 4 中 $P<0.05$ 的指标为自变量,建立 Logistic 多元回归分析模型(逐步后退法, $\alpha_{进}=0.05,\alpha_{出}=0.10$),其中连续变量形式的自变量均参考所有 DR 患者的中位数或均值或临床习惯做两分类转化,转化赋值参见表 5。结果显示,SIRT4 ≥ 24 ng/mL、CTRP5 ≥ 8 ng/mL、Galectin-3 $\geq 1 400$ ng/mL、DR 病程 ≥ 6 个月、DR 分期为增生型是 DR 患者预后不良的独立危险因素($OR>1,P<0.05$),见表 5。

2.6 血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 单项或 3 项联合检测预测 DR 患者预后不良的 ROC 曲线分析 以预后良好组为阴性样本、预后不良组为阳性样本,绘制 ROC 曲线,分析血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 对 DR 患者预后不良的预测价值。结果显示,血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 单项检测最佳截断值分别为 24 ng/mL、8 ng/mL、1 400 pg/mL 时,各项指标预测 DR 患者预后不良的 AUC 分别为 0.796、0.743、0.718。以多因素 Logistic 回归分析的结果建立模型 $\text{Ln}(P/1-P)=0.573\times X_{\text{SIRT4}}+0.809\times X_{\text{CTRP5}}+0.424\times X_{\text{Galectin-3}}$,作为 3 项指标联合检测的模型,结果显示该模型预测 DR 患者预后不良的 AUC 为 0.833(95%CI:0.706~0.961),具有较高的预测价值。见表 6 和图 1。

表 5 DR 患者预后不良的多因素分析

因素	自变量赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
常数	—	−0.205	0.095	4.650	0.031	—	—
SIRT4	≥ 24 ng/mL=1,<24 ng/mL=0	0.573	0.153	14.101	<0.001	1.773	1.315~2.392
CTRP5	≥ 8 ng/mL=1,<8 ng/mL=0	0.809	0.229	12.513	<0.001	2.245	1.434~3.516
Galectin-3	$\geq 1\ 400$ ng/mL=1,<1 400 ng/mL=0	0.424	0.171	6.149	0.013	1.528	1.093~2.136
DR 病程	≥ 6 个月=1,<6 个月=0	0.345	0.128	7.219	0.007	1.412	1.098~1.816
DR 分期	增生型=1,非增生型=0	0.953	0.240	15.824	<0.001	2.593	1.622~4.148

注：—表示无数据。

表 6 血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 单项或 3 项联合检测对 DR 患者预后不良的预测效能

指标	AUC	最佳截断值	灵敏度	特异度	约登指数	P
SIRT4	0.796	24 ng/mL	0.780	0.811	0.591	<0.001
CTRP5	0.743	8 ng/mL	0.756	0.730	0.486	<0.001
Galectin-3	0.718	1 400 pg/mL	0.732	0.703	0.435	<0.001
3 项联合	0.833	0.9	0.854	0.824	0.678	<0.001

注：SIRT4、CTRP5、Galectin-3 均按回归哑变量值代入行 ROC 曲线分析。3 项联合的阈值为模型 $\ln(P/1-P)$ 的理论模拟值，3 项联合检测预测 DR 患者预后不良的 AUC 95%CI 为 0.706~0.961。

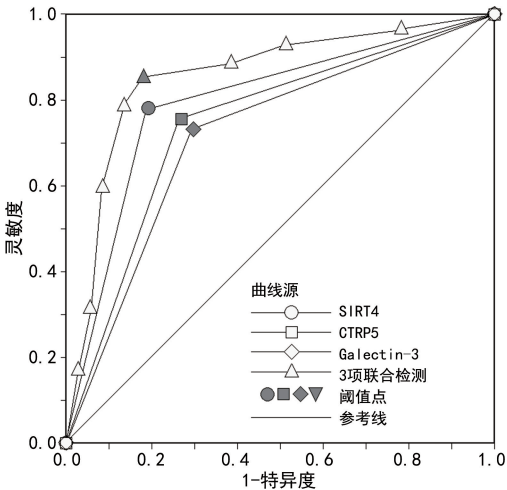


图 1 血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 单项或 3 项联合检测预测 DR 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

DR 是糖尿病患者病情进展过程中常见的并发症。目前,对于 DR 的关注度不断提高,对于该病的发病机制也在进行深入研究。DR 的发生是一个多种因素参与的结果,诸如遗传因素、高血糖造成的代谢异常、视网膜血流动力学改变、新生血管生成以及视网膜微血管损害等因素的综合作用引发了 DR^[10]。因此,寻找与 DR 病情进展及预后相关的生物学标志物,对于 DR 的早期诊断和预后评估有重要意义。

本研究对 DR 患者的 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 及糖脂代谢指标进行检测,结果显示,血清中 SIRT4、CTRP5、Galectin-3、FPG、TC、TG、LDL-C 水平均表现为增生型 DR 组>非增生型 DR 组>对照组,而 HDL-C 水平表现为增生型 DR 组<非增生型 DR 组<对照组,表明 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 高水平

可能参与 DR 疾病的发生、发展过程,且处于增生型的 DR 患者各项指标水平更高。这是因为 SIRT4 是一种由多个氨基酸组成的线粒体蛋白,具有多重酶活性和生物学功能,本研究发现 DR 患者 SIRT4 水平升高,可能与高水平 SIRT4 能够调节机体的炎症反应和氧化应激水平有关,SIRT4 水平的上调能够促进炎症反应、血管重塑和血管生成等过程,因而可促进 DR 病情的发生和发展^[9]。也有报道表明,DR 患者 SIRT4 水平升高可能是一种保护性反馈机制,SIRT4 水平升高能对 NF- κ B 产生抑制作用,减少 NF- κ B 的激活和活化,以保护血管内皮细胞免受应激反应的影响,从而可防止视网膜血管内皮细胞受到炎症和氧化应激反应的损伤^[11]。CTRP5 是脂肪因子超家族中的成员,是一种参与葡萄糖代谢的负性调节因子,在糖尿病患者中水平明显升高,通过影响机体的血糖代谢,使患者的血糖水平升高,并导致机体出现胰岛素抵抗,进而可能加重糖尿病的病情程度,由此可诱发 DR^[12]。另外,也有研究表明 CTRP5 作为一种促炎症细胞因子,可以诱导机体产生多种炎症因子,并引起视网膜慢性炎症反应,导致视网膜血管内皮损伤,引发 DR^[13]。Galectin-3 已在既往研究中证实参与炎症反应、纤维化、糖尿病等诸多病理过程^[14]。有研究表明 Galectin-3 可作为糖基化终末产物(AGEs)而发挥作用,而 AGEs 是促进炎症反应的重要启动因素,慢性高血糖通过激活氨基己糖途径加速 AGEs 形成,并逐渐诱导视网膜细胞产生病变,因此其水平在相关疾病患者中显著升高^[15]。这与本研究结果贴合。本研究相关分析显示,DR 患者的血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 水平与 FPG、TG、TC、LDL-C 水平呈正相

关,这是因为 DR 患者多伴有糖脂代谢紊乱,而 SIRT4、CTRP5 均有参与调控糖脂代谢的功能,因此与糖脂代谢指标间有密切的相关性。

本研究显示,预后不良组患者血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 水平高于预后良好组,表明 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 高水平对于 DR 患者的预后效果有一定的预测作用。多因素 Logistic 回归分析结果显示, $SIRT4 \geq 24$ ng/mL、 $CTRP5 \geq 8$ ng/mL、 $Galectin-3 \geq 1\ 400$ ng/mL、DR 病程 ≥ 6 个月、DR 分期为增生型是 DR 患者预后不良的独立危险因素。这是因为 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 高水平预示着 DR 患者的病情程度加重,患者的胰岛素抵抗、脂代谢功能紊乱程度也越重,常规治疗对于这类 DR 患者治疗作用较差,更容易出现预后不良^[4-5,16]。DR 病程越长患者的预后效果也越差,主要是因为病程越长患者的视网膜损伤程度也越重,导致患者的治疗难度增加,对视网膜的修复效果欠佳,由此影响患者视力水平,导致患者的预后较差^[17]。增生型 DR 患者也是预后不良的高发人群,此类患者的病情程度较重,患者处于视网膜新生血管形成期,伴有视网膜出血、眼底出血等症状,若未进行有效的治疗干预可导致视网膜脱落,出现视力残疾甚至失明,进而使得患者出现预后不良^[18]。进一步 ROC 曲线分析结果显示,SIRT4、CTRP5、Galectin-3 单项和 3 项联合检测预测 DR 患者预后不良的 AUC 分别为 0.796、0.743、0.718、0.833,3 项联合对 DR 患者预后的预测价值高于单项指标,值得临床关注。

综上所述,DR 患者血清 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 水平升高,可能参与 DR 病情的发生、发展,并与 DR 患者的糖脂代谢水平密切相关,影响 DR 患者的预后。 $SIRT4 \geq 24$ ng/mL、 $CTRP5 \geq 8$ ng/mL、 $Galectin-3 \geq 1\ 400$ ng/mL、DR 病程 ≥ 6 个月是 DR 患者预后不良的独立危险因素。因此,可根据 DR 预后不良的危险因素制订针对性的干预措施,改善患者预后。通过检测 SIRT4、CTRP5、Galectin-3 水平,也可作为 DR 的治疗提供新的靶点。

参考文献

- [1] HARREITER J, RODEN M. Diabetes mellitus-definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019) [J]. Wien Klin Wochenschr, 2019, 131(Suppl 1): 6-15.
- [2] WANG W, LO A C Y. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): 1816.
- [3] 徐跃里, 蔡旻赞, 石晶琳, 等. 改良眼底激光光凝合康柏西普治疗增殖性糖尿病视网膜病变的效果及对视力水平、黄斑区血流密度的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(7): 1283-1287.
- [4] ZAGANJOR E, YOON H, SPINELLI J B, et al. SIRT4 is an early regulator of branched-chain amino acid catabolism that promotes adipogenesis [J]. Cell Rep, 2021, 36(2): 109345.
- [5] LEI X, RODRIGUEZ S, PETERSEN P S, et al. Loss of CTRP5 improves insulin action and hepatic steatosis [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 310(11): E1036-E1052.
- [6] 李敏. Galectin-3 在糖尿病视网膜病变中的作用及机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
- [7] 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: 2018 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(12): 885-893.
- [8] 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.
- [9] 马梦玲, 陈莉萍, 张艳蕾, 等. SIRT4 在疾病中的作用及相关中药研究进展 [J]. 生命的化学, 2022, 42(8): 1523-1528.
- [10] 万光明, 薛榕. 从视网膜氧化应激与微血管改变谈糖尿病视网膜病变的发病机制和防治策略 [J]. 眼科新进展, 2022, 42(7): 505-509.
- [11] NASRIN N, WU X P, FORTIER E, et al. SIRT4 regulates fatty acid oxidation and mitochondrial gene expression in liver and muscle cells [J]. J Biol Chem, 2010, 285(42): 31995-32002.
- [12] 朱育年, 孔朝红, 江健. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并 2 型糖尿病患者 CXCL13、KIM-1、CTRP5、Klotho 表达水平及其临床意义 [J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(3): 682-688.
- [13] YAN Z Y, CAO X M, WANG C F, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 improves microvascular endothelial function in diabetes through the AMPK/eNOS/NO signaling pathway [J]. Biochem Pharmacol, 2022, 195: 114745.
- [14] 张丽萍, 蒋玲. Galectin-3 及 RAGE 和糖尿病视网膜病变 [J]. 国外医学(内分泌学分册), 2005, 25(增刊 1): 34-37.
- [15] 薛榕. Galectin-1、Galectin-3 在增生性糖尿病视网膜病变患者血清、房水及玻璃体中的表达及意义 [D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [16] 陈佳贤, 万亚男, 苏健, 等. 2 型糖尿病视网膜病变影响因素的巢式病例对照研究 [J]. 中华疾病控制杂志, 2022, 26(3): 269-273.
- [17] 冯燕兵, 祝晨婷, 和艳艳, 等. 增生型糖尿病视网膜病变患眼抗血管内皮生长因子药物联合玻璃体切割手术后玻璃体再积血的相关危险因素分析 [J]. 中华眼底病杂志, 2020, 36(2): 99-104.
- [18] 杜玮, 陈文倩, 于文贞, 等. 增殖性糖尿病视网膜病变患者再次玻璃体切除术的影响因素分析 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(18): 1389-1393.