

• 论 著 •

2 型糖尿病并发视网膜病变患者血清皮质醇、肌生成抑制素、SCUBE-1 水平变化及临床意义*

梁文涛¹, 刘 畅¹, 万修华², 司宇光¹

1. 北京中医医院怀柔医院眼科, 北京 101400; 2. 北京同仁医院眼科, 北京 100005

摘 要:目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)并发糖尿病视网膜病变(DR)患者血清皮质醇、肌生成抑制素(Mstn)、信号肽-补体蛋白 C1r/C1s、Uegf 和 Bmp1-表皮生长因子结构域包含蛋白 1(SCUBE-1)的水平变化,并分析其与增生型 DR 的关系。方法 将 2018 年 3 月至 2021 年 12 月北京中医医院怀柔医院眼科收治的 T2DM 并发 DR 患者 365 例纳入研究,根据有无新生血管分为增生型 DR 组(62 例)和非增生型 DR 组(303 例)。将同期北京中医医院怀柔医院内分泌科收治的单纯 T2DM 患者 51 例纳入研究作为 T2DM 组。另外,选取同期于北京中医医院怀柔医院体检健康者 51 例作为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清皮质醇、Mstn 和 SCUBE-1 水平,同时收集纳入研究者基线资料,采用 Pearson 相关分析血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 与基线资料中各指标的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 对增生型 DR 的诊断价值。结果 血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 水平的组间比较显示,增生型 DR 组均高于非增生型 DR 组,非增生型 DR 组均高于 T2DM 组,T2DM 组均高于健康对照组($P<0.05$)。单因素分析显示,增生型 DR 组体重指数(BMI)、空腹糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血清葡萄糖(FSG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、甘油三酯(TG)、血尿素(Urea)、肌酐(Cr)、尿清蛋白排泄率(UAER)高于非增生型 DR 组($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,T2DM 并发 DR 患者血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 水平与 BMI、糖尿病病程、HbA1c、FSG、FINS、HOMA-IR、TG、Urea、Cr、UAER 均呈正相关($P<0.05$)。血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1、两两联合(皮质醇+Mstn、皮质醇+SCUBE-1、Mstn+SCUBE-1)及 3 项指标联合检测诊断增生型 DR 的 ROC 曲线下面积分别为 0.695、0.747、0.742、0.768、0.758、0.771、0.838,3 项联合应用的诊断效能较高。结论 T2DM 并发 DR 患者血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 水平异常升高,与增生型 DR 有关,3 项指标联合检测对增生型 DR 具有较高的诊断价值。

关键词:2 型糖尿病; 糖尿病视网膜病变; 皮质醇; 肌生成抑制素; 信号肽-CUB-表皮生长因子结构域包含蛋白 1; 糖脂代谢; 胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.14.005

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2023)14-1687-05

文献标志码:A

Changes in serum cortisol, myostatin, and SCUBE-1 levels in type 2 diabetic patients complicated with diabetic retinopathy*

LIANG Wentao¹, LIU Chang¹, WAN Xiuhua², SI Yuguang¹

1. Department of Ophthalmology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huairou Hospital, Beijing 101400, China; 2. Department of Ophthalmology, Beijing Tongren Hospital, Beijing 100005, China

Abstract: Objective To investigate the changes of serum cortisol, myostatin (Mstn) and signal peptide-complement protein C1r/C1s, Uegf, and Bmp1-epidermal growth factor domain containing protein 1 (SCUBE-1) levels in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with diabetic retinopathy (DR), and to analyze their relationship with proliferative DR. **Methods** A total of 365 patients with T2DM complicated with DR who were admitted to the Department of Ophthalmology of Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2018 to December 2021 were enrolled in the study. According to the presence or absence of neovascularization, they were divided into proliferative DR group (62 cases) and non-proliferative DR group (303 cases). Fifty-one cases of simple patients with T2DM who were admitted to the Department of Ophthalmology of Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine during the same period were enrolled as the T2DM

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7202067)。

作者简介:梁文涛,男,主治医师,主要从事白内障眼底病、干眼症的相关研究。

group. In addition, 51 cases of healthy volunteers who had physical examination in Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine during the same period were enrolled as the healthy control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum cortisol, Mstn and SCUBE-1, and the baseline data of the enrolled people were collected. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum cortisol, Mstn, SCUBE-1 and the items in baseline data. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum cortisol, Mstn and SCUBE-1 in proliferative DR. **Results** The levels of serum cortisol, Mstn and SCUBE-1 in the proliferative DR group were higher than those in the non-proliferative DR Group, the non-proliferative DR Group was higher than the T2DM group, and the T2DM group was higher than the healthy control group ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that body mass index (BMI), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting serum glucose (FSG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), triglyceride (TG), blood urea (Urea), creatinine (Cr), urinary albumin excretion rate (UAER) in the proliferative DR group were higher than those in the non-proliferative DR group ($P < 0.05$). Pearson analysis showed that the expression levels of serum cortisol, Mstn and SCUBE-1 were positively correlated with BMI, duration of diabetes, HbA1c, FSG, FINS, HOMA-IR, TG, Urea, Cr and UAER ($P < 0.05$). The areas under the curve (AUCs) of serum cortisol, Mstn, SCUBE-1, pair-to-pair combination (cortisol + Mstn, cortisol + SCUBE-1, Mstn + SCUBE-1) and the three indexes combined in the diagnosis of proliferative DR were 0.695, 0.747, 0.742, 0.768, 0.758, 0.771, 0.838 respectively, the diagnostic efficiency of the three combined was higher than the rest. **Conclusion** The levels of serum cortisol, Mstn and SCUBE-1 in patients with T2DM complicated with DR are abnormally elevated, which is related to proliferative DR. The combined detection of the three indicators has high value for the diagnosis of proliferative DR.

Key words: type 2 diabetes mellitus; diabetic retinopathy; cortisol; myostatin; signal peptide-complement protein C1r/C1s, Uegf, and Bmp1-epidermal growth factor domain containing protein 1; glycolipid metabolism; insulin resistance

2 型糖尿病(T2DM)是一种常见的内分泌代谢疾病,由胰岛素的绝对或相对不足引起^[1-2]。T2DM 并发糖尿病视网膜病变(DR)是由 T2DM 所致的微血管并发症,其病理改变主要为微血管扩张、新生血管形成及视网膜出血^[3-4],但其具体发病机制尚未完全明确。目前,临床上通过眼底镜检查或眼底彩色照相检查可以对 DR 进行确诊^[5],但对于病情的评估主要依据眼底改变,这种评估方式一方面受医师主观经验的影响较大,另一方面部分患者眼底照片不清楚给临床评估带来困难,不具备预测价值。皮质醇也被称为应激激素,是机体的一种重要的胰岛素调节激素,通过影响机体对胰岛素的敏感性参与胰岛素抵抗,与 T2DM 的发病有密切关系^[6]。肌生成抑制素(Mstn)也称为生长分化因子 8,是转化生长因子 β 家族中的一员,存在于骨骼肌、心肌及脂肪、心脏、脑等多种组织器官中,能负向调控肌肉生长,通过参与糖代谢影响胰岛素抵抗,与糖尿病等多种疾病的发生相关^[7]。已有研究表明,在 DR 的发生、发展过程中血小板的活化状态持续存在并逐渐增加,血小板的活化可能促进了 DR 的发生与发展^[8]。信号肽-补体蛋白 C1r/C1s、Uegf 和 Bmp1-表皮生长因子结构域包含蛋白 1(SCUBE-1)是一种新型血小板活化蛋白的蛋白,其水平可反映血小板的活化状态^[9]。皮质醇、Mstn、SCUBE-1 均与 T2DM 密切相关,但关于皮质醇、

Mstn、SCUBE-1 是否与 DR 有关,目前临床上尚缺乏充分的证据。本研究探讨 DR 患者血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 的水平及临床意义,以期对 DR 的临床治疗方案制订提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2021 年 12 月于北京中医医院怀柔医院治疗的 T2DM 并发 DR 患者 365 例,根据有无新生血管分为增生型 DR 组(62 例)和非增生型 DR 组(303 例)。增生型 DR 组中,男 34 例,女 28 例;年龄 26~83 岁,平均(56.95 ± 13.17)岁。非增生型 DR 组中,男 162 例,女 141 例;年龄 25~82 岁,平均(55.62 ± 11.01)岁。选取同期北京中医医院怀柔医院收治的单纯 T2DM 患者 51 例作为 T2DM 组,其中男 27 例,女 24 例;年龄 20~79 岁,平均(53.75 ± 10.53)岁。经眼底检查明确是否为增生型 DR:(1)以视网膜、视乳头或视网膜其他区域出现新生血管为特点的增生早期,(2)以纤维增生膜为特点的增生高危期,(3)以发生视网膜脱离为特点伴或不伴玻璃体积血的增生晚期。非增生型 DR 眼底特点为点状出血或血管瘤样膨出、斑状出血、棉绒斑、视网膜微血管异常。纳入标准:(1)T2DM 患者符合中华医学会糖尿病学分会 2017 年发布的 T2DM 诊断标准,典型症状+随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或加上空腹血糖(FSG) ≥ 7.0 mmol/L,或加上口服糖耐量试验

2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L^[10]; (2) DR 患者符合中华医学会眼科学会眼底病学组发布的 DR 诊断标准^[11]; (3) 均为首次发现 T2DM 伴或不伴有 DR, 基线资料完整; (4) 未使用过细胞毒制剂或免疫抑制剂。排除标准: (1) 其他类型糖尿病患者; (2) 合并急性感染、心脑血管疾病、恶性肿瘤及免疫系统疾病者; (3) 合并其他眼部疾病者; (4) 其他原因无法配合者。另外, 选取同期于北京中医医院怀柔医院体检健康者 51 例作为健康对照组, 男 28 例, 女 23 例; 年龄 20~79 岁, 平均 (54.18 $\pm$ 9.39) 岁。4 组性别、年龄比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。所有对象均签署知情同意书, 研究经北京中医医院怀柔医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 血标本采集与处理 所有对象均禁食 8~12 h, 采用不含抗凝剂的真空采血管采集清晨空腹肘静脉血 5 mL, 静置 1 h 后以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 分成 3 份存入 EP 管, 将带有患者信息及采样时间的耐低温编码标签贴于管壁, 保存于一 80 ℃ 冰箱待测, 采用 Excel 软件对样本信息进行存储及管理, 包括流水号编码、原装号、分装号、样本量、日期及对应的患者信息。

1.2.2 血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 水平检测 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测纳入研究者血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 水平。人皮质醇 ELISA 试剂盒购自上海钰博生物科技有限公司 (检测范围 117.19~15 000.00 pg/mL, 批内和批间变异系数均 $<10\%$); 人 Mstn ELISA 试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司 (检测范围 0.25~8.00 ng/mL, 批内和批间变异系数均 $<10\%$), 人 SCUBE-1 ELISA 试剂盒购自上海化邦生物科技有限公司 (检测范围 156.25~5 000.00 pg/mL, 批内变异系数 $<8\%$, 批间变异系数 $<10\%$), 操作过程严格按照试剂盒说明书进行。所有试剂盒均购自同一批次, 每个样本做 3 个重复试验取均值, 根据试剂盒标准品制作标准曲线, 标准曲线拟合度 $R<0.980$ 则视为检测无效。

1.2.3 临床资料及临床实验室指标检测结果的收集 收集纳入研究者的性别、年龄、体重指数 (BMI)、糖尿病病程等一般资料。采用高效液相色谱法测定空腹糖化血红蛋白 (HbA1c), 采用葡萄糖氧化酶法测定 FSG。采用电化学发光法测定空腹胰岛素 (FINS), 计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), $HOMA-IR = FSG \times FINS \div 22.5$ ^[12], $HOMA-IR>2.69$ 表示存在胰岛素抵抗。采用雅培 i2000 全自动免疫分析仪检测甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。采用日立 7600 全自动生化分析仪及配套试剂检测血尿素 (Urea) 和血肌酐 (Cr) 水平, 方法分别为酶偶联速率法和酶法。收集患者 24 h 尿液, 准确记录尿量, 应用日立 7180 全自动生化分析仪采用免疫

比浊法测定尿液中微量清蛋白水平, 并计算尿清蛋白排泄率 (UAER)。所有临床实验室指标检测均由北京中医医院怀柔医院检验科完成, 严格按照仪器操作规范及试剂盒说明书进行检测。

1.2.4 试验质量控制 包括临床数据采集质量控制及实验室分析质量控制两部分内容。临床数据采集质量控制有专人负责, 本科室主任为负责人, 参与人除本文作者外, 还增加护士 2 人, 住院医师 1 人, 均实时纪录, 1 人采集 1 人核对。实验室分析质量控制主要包括空白对照测试、仪器设备的标定、平行样分析及使用质量控制图等, 北京中医医院怀柔医院检验科的标准为控制样本误差 (标准偏差) 不大于样本平均水平的 5%。平行样分析结果均进行离群检验, 离群结果经测试人员 2 人以上复核并报备。

1.3 统计学处理 研究数据采用 SPSS22.0 软件进行统计分析。计量资料经正态性检验符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用独立样本 t 检验, 多组比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料用例数或百分率表示, 组间比较为 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 T2DM 并发 DR 患者血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 与各指标的相关性。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 对增生型 DR 的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 水平比较 血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 水平的组间比较, 增生型 DR 组、非增生型 DR 组、T2DM 组均高于健康对照组 ($P<0.05$), 增生型 DR 组、非增生型组均高于 T2DM 组 ($P<0.05$), 增生型 DR 组高于非增生型组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 4 组血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	皮质醇 (μ g/dL)	Mstn (ng/mL)	SCUBE-1 (ng/mL)
健康对照组	51	6.47 $\pm$ 1.86	1.15 $\pm$ 0.21	7.08 $\pm$ 1.47
T2DM 组	51	8.29 $\pm$ 1.69 ^a	1.83 $\pm$ 0.29 ^a	20.63 $\pm$ 6.50 ^a
非增生型 DR 组	303	11.09 $\pm$ 2.48 ^{ab}	2.53 $\pm$ 0.44 ^{ab}	32.56 $\pm$ 6.35 ^{ab}
增生型 DR 组	62	13.05 $\pm$ 2.47 ^{abc}	3.11 $\pm$ 0.47 ^{abc}	40.46 $\pm$ 7.56 ^{abc}
<i>F</i>		89.194	264.089	341.562
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与健康对照组比较, ^a $P<0.05$; 与 T2DM 组比较, ^b $P<0.05$; 与非增生型 DR 组比较, ^c $P<0.05$ 。

2.2 增生型 DR 组与非增生型 DR 组基线资料比较 两组年龄、性别、TC、HDL-C、LDL-C 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 增生型 DR 组糖尿病病程长于非增生型 DR 组 ($P<0.05$); 增生型 DR 组 BMI、HbA1c、FSG、FINS、HOMA-IR、TG、Urea、Cr、UAER 水平高于非增生型 DR 组 ($P<0.05$)。见

表 2。

2.3 相关性分析 T2DM 并发 DR 患者血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 水平与年龄、TC、HDL-C、LDL-C 水平无明显的相关性($P>0.05$),与 BMI、糖尿病病程、HbA1c、FSG、FINS、HOMA-IR、TG、Urea、Cr、UAER 均呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

表 2 各组基线资料比较($\bar{x}\pm s$ 或 n/n)				
项目	非增生型 DR 组 ($n=303$)	增生型 DR 组 ($n=62$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	55.62±11.01	56.95±13.17	0.837	0.403
性别(男/女)	162/141	34/28	0.039	0.843
BMI(kg/m ²)	24.13±2.82	25.07±3.36	2.311	0.021
糖尿病病程(年)	5.40±1.43	8.37±2.11	10.597	<0.001
HbA1c(%)	9.77±1.94	11.67±2.34	5.986	<0.001
FSG(mmol/L)	8.52±0.79	10.43±1.45	10.071	<0.001
FINS(μU/mL)	9.85±3.81	12.65±3.68	5.302	<0.001
HOMA-IR	3.73±1.45	5.86±1.79	10.103	<0.001
TG(mmol/L)	1.67±0.54	1.89±0.56	2.904	0.004
TC(mmol/L)	4.75±0.63	4.81±0.69	0.672	0.502
HDL-C(mmol/L)	2.24±0.57	2.20±0.54	0.508	0.612
LDL-C(mmol/L)	2.72±0.75	2.85±0.63	1.275	0.203
Urea(mmol/L)	5.52±0.26	5.84±0.33	7.192	<0.001
Cr(μmol/L)	77.65±5.37	83.46±6.13	7.572	<0.001
UAER(μg/min)	218.47±26.73	368.48±37.85	29.727	<0.001

2.4 血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 对增生型 DR 的诊断价值 以增生型 DR 组(62 例)为阳性样本,非增生型 DR 组(303 例)为阴性样本,建立 ROC 曲线诊断评估模型。分析结果显示,血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1、两两联合(皮质醇+Mstn、皮质醇+SCUBE-1、Mstn+SCUBE-1)及 3 项指标联合检测诊断增生型 DR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.695、0.747、0.742、0.768、0.758、0.771、0.838,3 项联合应用的诊断效能较高。见表 4 和图 1。

表 4 血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 单独及联合检测对增生型 DR 的诊断效能						
指标	AUC(95%CI)	临界值	灵敏度(95%CI)	特异度(95%CI)	约登指数	准确度
皮质醇	0.695(0.645~0.742)	12.00 μg/dL	0.661(0.529~0.774)	0.703(0.529~0.774)	0.364	0.696
Mstn	0.747(0.699~0.790)	2.80 ng/mL	0.742(0.613~0.841)	0.719(0.653~0.757)	0.461	0.723
SCUBE-1	0.742(0.694~0.786)	35.00 ng/mL	0.710(0.579~0.814)	0.743(0.689~0.790)	0.453	0.737
皮质醇+Mstn	0.768(0.721~0.810)	1.17 *	0.742(0.613~0.841)	0.756(0.703~0.802)	0.498	0.753
皮质醇+SCUBE-1	0.758(0.711~0.801)	3.95 *	0.710(0.579~0.814)	0.766(0.713~0.811)	0.472	0.756
Mstn+SCUBE-1	0.771(0.725~0.814)	2.41 *	0.758(0.630~0.854)	0.782(0.731~0.826)	0.540	0.778
三项联合	0.838(0.780~0.954)	2.06 *	0.839(0.719~0.916)	0.828(0.780~0.868)	0.667	0.830

注:* 依据联合诊断 Log(P/1-P)模型计算所得。

3 讨 论

T2DM 是临床常见病,本研究前瞻性选择符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》诊断标准的患者,与 2020 年最新版诊断指南推荐的辅助

表 3 血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 与各指标的相关性($n=365$)						
指标	皮质醇		Mstn		SCUBE-1	
	r	P	r	P	r	P
年龄	0.114	0.088	0.108	0.108	0.108	0.106
BMI	0.437	<0.001	0.475	<0.001	0.482	<0.001
糖尿病病程	0.714	<0.001	0.799	<0.001	0.809	<0.001
HbA1c	0.586	<0.001	0.668	<0.001	0.749	<0.001
FSG	0.650	<0.001	0.759	<0.001	0.786	<0.001
FINS	0.498	<0.001	0.589	<0.001	0.510	<0.001
HOMA-IR	0.583	<0.001	0.702	<0.001	0.644	<0.001
TG	0.513	<0.001	0.535	<0.001	0.506	<0.001
TC	0.127	0.168	0.231	0.105	0.118	0.254
HDL-C	0.265	0.101	0.247	0.103	0.236	0.104
LDL-C	0.187	0.143	0.195	0.141	0.283	0.098
Urea	0.627	<0.001	0.722	<0.001	0.743	<0.001
Cr	0.579	<0.001	0.689	<0.001	0.715	<0.001
UAER	0.483	<0.001	0.534	<0.001	0.589	<0.001

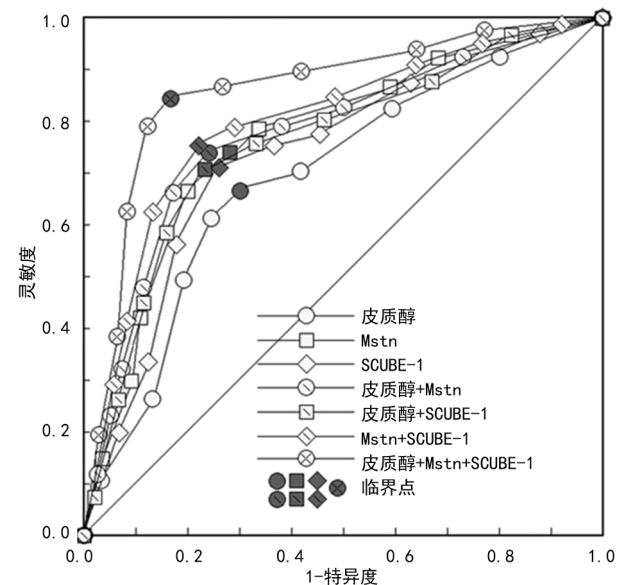


图 1 血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 单独及联合检测诊断增生型 DR 的 ROC 曲线

HbA1c $\geq 6.5\%$ 的诊断标准并无冲突。DR 是糖尿病进行性微血管并发症,位居工作年龄人群不可逆致盲性疾病的首位^[13],严重危害了人们的健康及生活质量。在 DR 的临床治疗中,准确评估 DR 病情是采取

有效治疗措施的关键,对改善预后有重要意义。目前,临床上对 DR 病情评估通常是通过眼底彩色照相观察患者眼底改变进行评估,这样的评估方式不利于早期发现病变,且部分患者眼底照片不清晰,增加了评估的难度及漏诊的风险。血清学指标在疾病诊断、病情评估等方面具有方便、快捷的优势,但目前临床上尚无关于评估 DR 病情严重程度的敏感指标,因此寻找能够有效评估 DR 病情进展情况的敏感指标具有重要意义。

皮质醇是下丘脑-垂体-肾上腺轴中的一种重要激素,可通过促进糖原分解、刺激糖异生等影响机体血糖水平,还能够作用于胰岛素 β 细胞控制胰岛素分泌,影响机体胰岛素水平^[14-15]。本研究中,增生型 DR 组血清皮质醇水平高于非增生型 DR 组,提示增生型 DR 患者血清皮质醇水平升高,其原因可能是增生型 DR 患者慢性应激反应更激烈,慢性应激反应损伤了海马区结构与功能,导致海马对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制作用减弱或功能紊乱,使血清皮质醇水平升高^[16-17]。健康对照组、T2DM 组、非增生型 DR 组、增生型 DR 组的皮质醇水平依次升高,表明皮质醇参与了 T2DM 及 DR 的发病过程。关于血清皮质醇参与增生型 DR 发病过程的具体机制目前尚不明确,本研究的相关性分析显示,血清皮质醇水平与 BMI、糖尿病病程、HbA1c、FSG、FINS、HOMA-IR、TG、Urea、Cr、UAER 具有相关性。病程越长,机体慢性应激反应可能就越严重,导致海马对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制作用越弱,导致皮质醇分泌过于旺盛,血清皮质醇水平增加^[18-19];FSG 和 FINS 水平升高导致 HOMA-IR 值增大,当 HOMA-IR 值过大时提示机体存在胰岛素抵抗^[20-21]。基于此,笔者推测增生型 DR 患者血清皮质醇水平升高可能与患者糖脂代谢异常和胰岛素抵抗程度有关,增生型 DR 患者由于存在糖脂代谢异常和胰岛素抵抗使血糖水平进一步升高,进而使蛋白激酶 C 被激活,从而使氧化应激因子、生长激素、炎症因子释放增加,促进皮质醇的分泌^[17]。

Mstn 被认为是肌肉生长的负向调节因子,成年人个体所有骨骼肌中都能检测到 Mstn^[22-23]。有研究显示 Mstn 与糖代谢受损之间存在明显的关系^[24]。本研究显示增生型 DR 组血清 Mstn 水平高于非增生型 DR,提示血清 Mstn 同样参与了 T2DM 及 DR 的发病过程,其可能的机制如下。(1)骨骼肌作为人体最大的糖原储备库和胰岛素敏感组织^[25],增生型 DR 患者骨骼肌对葡萄糖的清除能力更弱,导致胰岛素抵抗更加激烈;(2)Mstn 水平升高可导致炎症反应因子增多^[26],炎症因子可破坏胰岛素 β 细胞直接诱发糖尿病,同时促进脂肪分解使游离脂肪酸水平升高,诱发胰岛素抵抗。关于 Mstn 与增生型 DR 发病的具体机制目前尚不十分清楚,本研究结果显示,血清 Mstn 与 BMI、糖尿病病程、HbA1c、FSG、FINS、HOMA-IR、

TG、Urea、Cr、UAER 具有相关性,推测 Mstn 通过影响带脂代谢及炎症反应参与增生型 DR 的进展过程。氧化应激、炎症反应及内皮功能障碍是增生型 DR 发病机制的关键环节^[27],增生型 DR 患者的高血糖和炎症反应激活了维 A 酸相关的孤儿受体 γ T (ROR- γ T),启动核移位,与炎症因子结合,引发视网膜神经结细胞功能障碍。

血小板的活化可能促进了 DR 的发生与发展,活化的血小板可引起血小板黏附、聚集和增强其释放功能,可导致血管内凝血及微血栓形成,而微血栓又能进一步促进血小板活化^[8]。SCUBE-1 是一种新型的血小板活化蛋白,表达于内皮细胞和血小板中,主要储存在未活化的血小板 α 颗粒中,随着血小板活化而转移至血小板表面,已有研究证实 SCUBE-1 参与了血栓形成^[28-29]。然而,SCUBE-1 在糖尿病或 DR 中的表达情况尚不清楚。本研究显示,从健康对照组、T2DM 组、非增生型 DR 组到增生型 DR 组,血清 SCUBE-1 水平和皮质醇、Mstn 相似,也依次增加,表明 SCUBE-1 同样参与了 T2DM 及 DR 的病情进展过程。增生型 DR 组血清 SCUBE-1 水平高于非增生型 DR 组,其可能原因如下。首先,增生型 DR 患者微血管功能障碍更为严重,其所引起的黄斑灌注缺陷、血管内皮功能紊乱也更严重^[30],过度激发了血小板活化,促进 SCUBE-1 的释放。其次,增生型 DR 患者机体的炎症反应更激烈,进一步促进了血小板活化状态,血小板 α 颗粒持续释放使血清 SCUBE-1 水平增加。

以上结果表明 DR 患者血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 水平异常升高,与病情严重程度有关。这可能与三者均参与了 T2DM 患者糖代谢紊乱的发生有关,而且 SCUBE-1 与 DR 形成过程中的视网膜微血栓形成有关,共同导致病情加重,但尚无确切证据证明三者之间的具体联系。本研究选用功能独立且对 T2DM 糖代谢过程或微血管病变有重要影响的 3 个因子进行检测,探讨这 3 个因子单独和联合检测对于增生型 DR 的诊断价值,旨在为临床提供诊断效能更高的血清标志物。ROC 曲线分析显示,血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1、两两联合(皮质醇+Mstn、皮质醇+SCUBE-1、Mstn+SCUBE-1)及 3 项指标联合检测诊断增生型 DR 的 AUC 分别为 0.695、0.747、0.742、0.768、0.758、0.771、0.838,表明血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 对增生型 DR 具有一定的诊断价值,而 3 项指标联合检测可提高诊断效能。

综上所述,T2DM 型 DR 患者血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 水平升高,与 DR 病情密切相关,也是增生型 DR 的影响因素,三者联合检测对增生型 DR 的诊断效能良好,为临床中 DR 的诊断提供了新的方法。然而,目前临床上血清皮质醇、Mstn、SCUBE-1 与 DR 具有相关性的证据还相对较少,还需大量研究予以进

一步证实,三者之间的内在联系也需要深入探究。

参考文献

[1] AHMAD E, LIM S, LAMPTEY R, et al. Type 2 diabetes [J]. *Lancet*, 2022, 400(10365):1803-1820.

[2] 杜海燕, 皇甫卫忠, 刘中华, 等. 2 型糖尿病合并冠心病患者血清 IL-6、PCT、CatS、Gal-3 与糖脂代谢、胰岛素抵抗和心功能的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(16):3076-3080.

[3] FASELIS C, KATSIMARDOU A, IMPRIALOS K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(2):117-124.

[4] LIN T, GUBITOSI-KLUG R A, CHANNA R, et al. Pediatric diabetic retinopathy: updates in prevalence, risk factors, screening, and management [J]. *Curr Diab Rep*, 2021, 21(12):56.

[5] 周婉, 王伟, 肖淳纯, 等. 免散瞳眼底照相远程诊断系统及直接眼底镜检查对糖尿病患者 DR 的筛查结果及其一致性分析[J]. *山东医药*, 2021, 61(24):74-77.

[6] KWOK M K, KAWACHI I, REHKOPF D, et al. The role of cortisol in ischemic heart disease, ischemic stroke, type 2 diabetes, and cardiovascular disease risk factors: a bi-directional Mendelian randomization study[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1):363.

[7] GARCIA-FONTANA B, REYES-GARCIA R, MORALES-SANTANA S, et al. Relationship between myostatin and irisin in type 2 diabetes mellitus: a compensatory mechanism to an unfavourable metabolic state[J]. *Endocrine*, 2016, 52(1):54-62.

[8] 马芳芳, 张奕霞. 血小板活化因子及血小板四参数在糖尿病视网膜病变中的变化及临床意义[J]. *眼科新进展*, 2017, 37(2):164-166.

[9] TUREDI S, TATLI O, ALVER A, et al. The diagnostic value of plasma SCUBE1, a novel biomarker of platelet activation, in testicular torsion: a randomized, controlled, experimental study[J]. *Urology*, 2015, 86(3):516-520.

[10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.

[11] 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.

[12] TANG Q, LI X, SONG P, et al. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future[J]. *Drug Discov Ther*, 2015, 9(6):380-385.

[13] 尹玉如, 焦万珍, 赵博军. 糖尿病患者视网膜神经组织变性 & 微血管损伤研究[J]. *中华眼底病杂志*, 2022, 38(1):27-33.

[14] JI D, FLOURIE E, PAPACHRISTOU E. Social cognition and cortisol in the general population: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stress Health*, 2021, 37(3):415-430.

[15] 海伟丽, 李铁. 老年糖耐量受损患者血清皮质醇表达与能

量代谢及微血管病变的相关性[J]. *医学综述*, 2022, 28(10):2070-2074.

[16] 丁晴晴, 张磊, 高维国, 等. 2 型糖尿病患者下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(12):911-915.

[17] MOHAN A, SAXENA S, DE S, et al. Increased serum cortisol is associated with alterations in cross-sectional and topographic OCT parameters in diabetic retinopathy: a preliminary study[J]. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(11):3623-3630.

[18] 马广蕊, 张戈, 王玉东, 等. 不同病程 2 型糖尿病患者皮质醇水平及其影响因素分析[J]. *临床内科杂志*, 2011, 28(5):316-318.

[19] 王丽华, 刘伟, 李圣贤, 等. 2 型糖尿病患者皮质醇水平及下丘脑-垂体-肾上腺轴活性[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24(5):525-526.

[20] ABDESSELAM A, ZIDOUM H, ZADJALI F, et al. Estimate of the HOMA-IR cut-off value for identifying subjects at risk of insulin resistance using a machine learning approach[J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2021, 21(4):604-612.

[21] 李玲, 宋桢, 宋光耀. 健康体检者空腹血糖、胰岛素抵抗与血清谷氨酰转肽酶水平的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(6):488-490.

[22] LEE S J. Targeting the myostatin signaling pathway to treat muscle loss and metabolic dysfunction[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(9):e148372.

[23] BATAILLE S, CHAUVEAU P, FOUQUE D, et al. Myostatin and muscle atrophy during chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(11):1986-1993.

[24] GIHA H A, ALAMIN O A O, SATER M S. Diabetic sarcopenia: metabolic and molecular appraisal[J]. *Acta Diabetol*, 2022, 59(8):989-1000.

[25] 李欣蓉, 侯礼轩, 王菁华, 等. 重症肌无力中骨骼肌的研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2022, 45(3):299-302.

[26] VERZOLA D, MILANESI S, VIAZZI F, et al. Enhanced myostatin expression and signalling promote tubulointerstitial inflammation in diabetic nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):6343.

[27] 万文萃, 龙洋. 糖尿病视网膜病变的流行病学、病因学与发病机制研究现状[J]. *眼科新进展*, 2022, 42(9):673-679.

[28] BRONZE L. SCUBE 1: a novel biomarker related to platelet activation and atherothrombosis [J]. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2018, 37(5):383-385.

[29] BOLAYIR H A, KIVRAK T, GUNES H, et al. The role of SCUBE1 in the development of late stent thrombosis presenting with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2018, 37(5):375-381.

[30] 卢富琨, 马丁, 马昌军. 2 型糖尿病视网膜病变患者血清血管内皮生长因子、血管生成素及其受体 Tie-2 水平及临床意义[J]. *广西医学*, 2021, 43(1):35-39.