

2 型糖尿病患者血清 SFRP-4 和 CHI3L1 水平对糖尿病视网膜病变的评估价值

伍玉洁, 张壬嘉

引用: 伍玉洁, 张壬嘉. 2 型糖尿病患者血清 SFRP-4 和 CHI3L1 水平对糖尿病视网膜病变的评估价值. 国际眼科杂志, 2024, 24(11):1728-1732.

作者单位: (710004) 中国陕西省西安市人民医院(西安市第四医院)

作者简介: 伍玉洁, 女, 毕业于中南大学湘雅医学院, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 糖尿病视网膜病变。

通讯作者: 张壬嘉, 男, 毕业于中国医科大学, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 糖尿病视网膜病变. 15991652827@163.com

收稿日期: 2024-04-01 修回日期: 2024-09-25

摘要

目的: 探讨 2 型糖尿病(DM)患者血清分泌型卷曲蛋白-4(SFRP-4)、壳多糖 3 样蛋白 1(CHI3L1)水平与糖尿病视网膜病变(DR)的相关性。

方法: 前瞻性研究。选取 2018-10/2023-10 本院收治的 DR 患者 103 例为 DR 组, 其中 DR 早期 39 例, DR 中期 42 例, DR 晚期 22 例; 选取单纯 2 型糖尿病患者 98 例为 DM 组, 同期选取健康体检者 101 例为对照组。收集各组受试者基线资料及临床指标。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清 SFRP-4、CHI3L1 水平。

结果: DR 组患者血清 SFRP-4、CHI3L1 水平及 TG、LDL-C、HbA1C、FPG、HOMA-IR 均高于 DM 组和对照组(均 $P < 0.05$); DM 组患者血清 SFRP-4、CHI3L1 水平及 TG、LDL-C、HbA1C、FPG、HOMA-IR 均高于对照组(均 $P < 0.05$)。DR 晚期患者病程、TG、LDL-C、HbA1C、FPG、HOMA-IR、SFRP-4、CHI3L1 均高于 DR 中期、DR 早期(均 $P < 0.05$)。DR 患者血清 SFRP-4、CHI3L1 水平与病程、TG、LDL-C、HbA1C、FPG、HOMA-IR、DR 分期均呈正相关(均 $P < 0.05$)。血清 SFRP-4、CHI3L1 及联合诊断 DR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.809、0.801、0.898。血清 SFRP-4、CHI3L1 水平是影响 DR 发生的危险因素($P < 0.05$)。

结论: 血清 SFRP-4、CHI3L1 水平与 2 型糖尿病患者 DR 关系密切, 二者水平升高提示患者发生 DR 的风险较高。

关键词: 2 型糖尿病; 糖尿病视网膜病变; 分泌型卷曲蛋白-4(SFRP-4); 壳多糖 3 样蛋白 1(CHI3L1)

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.11.07

Value of serum secreted frizzled-related protein-4 and chitinase 3-like protein 1 levels in evaluating diabetic retinopathy of patients with type 2 diabetes mellitus

Wu Yujie, Zhang Renjia

Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Zhang Renjia. Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. 15991652827@163.com

Received: 2024-04-01 Accepted: 2024-09-25

Abstract

• **AIM:** To investigate the correlation between serum levels of secreted frizzled-related protein-4 (SFRP-4), chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1) and diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus.

• **METHODS:** Prospective study. A total of 103 DR patients who admitted to our hospital from October 2018 to October 2023 were selected as DR group, including 39 cases of early DR, 42 cases of mid DR, and 22 cases of late DR; 98 patients with simple type 2 diabetes were selected as DM group, 101 healthy individuals were selected as the control group, and baseline data and clinical indicators were collected. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect serum levels of SFRP-4 and CHI3L1.

• **RESULTS:** The levels of serum SFRP-4, CHI3L1, triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), glycated hemoglobin (HbA1C), fasting plasma glucose (FPG), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) in the DR group were higher than those in the DM group and the control group (all $P < 0.05$); the serum levels of SFRP-4, CHI3L1, TG, LDL-C, HbA1C, FPG, HOMA-IR in the DM group were higher than those of the control group (all $P < 0.05$). The course of disease, TG, LDL-C, HbA1C, FPG, HOMA-IR, SFRP-4, and CHI3L1 of late stage of DR were higher than those in the middle and early stages of DR (all $P < 0.05$). The serum levels of SFRP-4 and CHI3L1 in DR patients were positively correlated with disease course, TG, LDL-C, HbA1C, FPG, HOMA-IR and DR staging (all $P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum SFRP-4, CHI3L1, and combined diagnostic DR was 0.809, 0.801, and 0.898, respectively. SFRP-4 and CHI3L1 were independent risk factors of DR ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** The levels of serum SFRP-4 and CHI3L1 are closely related to DR in patients with type 2 diabetes. The higher levels of SFRP-4 and CHI3L1 suggested that patients have a higher risk of DR.

• **KEYWORDS:** type 2 diabetes; diabetic retinopathy; secreted frizzled-related protein-4 (SFRP-4); chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1)

Citation: Wu YJ, Zhang RJ. Value of serum secreted frizzled-related protein-4 and chitinase 3-like protein 1 levels in evaluating diabetic retinopathy of patients with type 2 diabetes mellitus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024,24(11):1728-1732.

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是2型糖尿病患者常见并发症之一,对患者的视力损害十分严重,严重影响其生活质量^[1-2]。近年来,许多证据表明DR的疾病进展与炎症密切相关,其慢性炎症可由慢性高血糖、氧化应激及其他分子介质引起,如促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、白细胞介素- 1β 水平升高后可聚集白细胞和单核细胞,引发持续炎症反应^[3]。因此,探讨与炎症相关的血清生物标志物,可能对DR疾病诊断及预后评估有重要作用。既往结合病史、视力、眼底照相、眼底镜和裂隙灯检查可诊断DR,但目前缺乏定量血清指标对其进行客观评估。分泌型卷曲蛋白4(secreted frizzled-related protein-4, SFRP-4)和糖代谢、动脉硬化以及糖尿病并发症有关^[4]。Li等^[5]研究结果显示,SFRP-4与眼表疾病翼状胬肉病理进展有关,其表达异常可导致患者视力损害。壳多糖3样蛋白1(chitinase 3-like protein 1, CHI3L1)是一种重要的血清炎症标志物,参与细胞增殖、凋亡、分化及炎症等病理生理过程,参与糖尿病相关微血管病变^[6]。Lian等^[7]研究发现CHI3L1与视网膜病变密切相关,下调CHI3L1表达可保护大鼠视网膜免于退化。尽管SFRP-4、CHI3L1在糖尿病中已有相关研究,但二者在DR中的表达情况仍缺乏相关讨论,基于此,本研究对其进行探讨。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选取2018-10/2023-10本院收治的DR患者103例为DR组,其中DR早期39例,DR中期42例,DR晚期22例;选取单纯2型糖尿病患者98例为DM组,同期选取健康体检者101例为对照组。纳入标准:(1)2型糖尿病及DR均符合诊断标准^[8-9],其中DR经裂隙灯显微镜眼底检查及荧光素眼底血管造影检查确诊;(2)DR分期符合糖尿病视网膜病变国际临床分级标准(2002年):I期以后极部为中心,有小范围或小血管瘤的出血点;II期有部分黄白色硬性出血点;III期有白色棉绒斑,可能有出血斑;IV期有新生血管,或伴玻璃体积血;V期有新生血管和纤维增殖;VI期有明显新生血管和纤维增殖,部分有视网膜脱离症状,其中I-II期为早期,III期为中期,IV-VI期为晚期;(3)临床资料完整;(4)近3 mo无调脂、抗凝等治疗;(5)所有患者均知晓研究内容,签署同意书。排除标准:(1)合并心、肝、肾功能不全、脑血管疾病、免疫系统功能障碍、急慢性感染性或传染性疾病、恶性肿瘤者,除2型糖尿病外的其他内分泌系统疾病;(2)有沟通障碍、精神疾病,或依从性极差、不遵从医嘱者;(3)合并动

脉粥样硬化者;(4)患有其他眼部疾病者。本研究经本院伦理委员会审批通过,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法 所有受试者均于空腹状态下采集外周静脉血样2 mL,室温静置1 h后离心(3 000 r/min, 10 min,离心半径10 cm)收集血清,-80 °C避光保存待测。采用ELISA法检测血清SFRP-4(上海毕合生物化学技术有限公司,货号ELT0765-96T)、CHI3L1(上海雅吉生物科技有限公司,货号G-02892X)水平。检测步骤为:实验前标准品、试剂及样本的准备;加样(标准品及样本)50 μ L,37 °C孵育30 min;洗板5次,加酶标试剂50 μ L,37 °C孵育30 min;洗板5次;加入显色液A、B各50 μ L,37 °C孵育显色15 min;加终止液50 μ L,立即450 nm读数,计算。标准曲线 $r^2=0.982$ 。收集患者临床常规指标,包括:年龄、性别、体质指数(BMI, BMI=体重/身高²)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、吸烟史、饮酒史总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1C)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HOMA-IR=FPG \times FINS/22.5。

统计学分析:采用SPSS 25.0处理数据,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较使用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK- q 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,使用 χ^2 检验;采用Pearson和Spearman分析相关性;采用ROC曲线分析指标诊断价值;采用多因素Logistic回归分析影响因素,自变量进入回归模型的方法为Enter法。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组受试者基线资料比较 三组受试者年龄、性别、BMI、SBP、DBP、吸烟史、饮酒史、TC、HDL-C比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。三组受试者TG、LDL-C、HbA1C、FPG、HOMA-IR比较差异均有统计学意义($P<0.01$),DR组病程高于DM组,DR组TG、LDL-C、HbA1C、FPG、HOMA-IR高于DM组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);DM组TG、LDL-C、HbA1C、FPG、HOMA-IR高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 三组受试者血清SFRP-4和CHI3L1水平比较 三组受试者血清SFRP-4和CHI3L1水平比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。DR组患者血清SFRP-4、CHI3L1水平高于DM组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);DM组患者血清SFRP-4、CHI3L1水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 不同DR分期患者临床指标比较 本研究DR早期39例,DR中期42例,DR晚期22例。DR晚期患者病程、TG、LDL-C、HbA1C、FPG、HOMA-IR、SFRP-4、CHI3L1高于DR中期和早期患者,差异均有统计学意义($P<0.01$)。DR中期患者病程、TG、LDL-C、HbA1C、FPG、HOMA-IR、SFRP-4、CHI3L1高于DR早期患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 DR患者血清SFRP-4和CHI3L1水平与临床指标的相关性 Pearson相关性分析结果显示DR患者血清SFRP-4、CHI3L1水平与病程、TG、LDL-C、HbA1C、FPG、HOMA-IR均呈正相关($P<0.01$)。Spearman相关性分析结果显示DR患者血清SFRP-4、CHI3L1水平与DR分期呈正相关($P<0.01$),见表4。

表1 三组受试者基线资料比较

指标	对照组 (n=101)	DM组 (n=98)	DR组 (n=103)	F/t/χ ²	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.42±8.41	61.04±8.79	61.25±8.86	0.048	0.953
男性[例(%)]	58(57.4)	54(55.1)	61(59.2)	0.350	0.840
病程($\bar{x} \pm s$, a)		7.10±2.35	9.36±2.41	6.727	<0.01
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.04±2.75	23.10±2.93	23.09±2.81	0.013	0.987
SBP($\bar{x} \pm s$, mmHg)	120.05±10.71	120.45±11.62	120.39±11.74	0.036	0.964
DBP($\bar{x} \pm s$, mmHg)	77.09±8.14	76.83±8.33	76.90±8.10	0.027	0.973
吸烟史[例(%)]	50(49.5)	49(50.0)	51(49.5)	0.006	0.997
饮酒史[例(%)]	30(29.7)	26(26.5)	27(26.2)	0.378	0.828
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.80±1.07	4.79±0.98	4.81±1.02	0.010	0.990
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.40±0.27	1.80±0.19 ^a	1.97±0.26 ^{a,c}	147.090	<0.01
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.28±0.24	1.26±0.28	1.24±0.26	0.602	0.548
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.84±0.34	2.25±0.40 ^a	2.62±0.51 ^{a,c}	86.567	<0.01
HbA1C($\bar{x} \pm s$, %)	5.42±1.03	8.15±2.16 ^a	10.24±2.20 ^{a,c}	169.136	<0.01
FPG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.56±0.94	8.10±2.03 ^a	9.89±2.25 ^{a,c}	143.535	<0.01
HOMA-IR($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.20±0.73	3.29±1.20 ^a	4.62±1.37 ^{a,c}	116.593	<0.01

注:对照组为健康体检者;^aP<0.05 vs 对照组;^cP<0.05 vs DM组。

表2 三组受试者血清 SFRP-4 和 CHI3L1 水平比较

组别	例数	SFRP-4 (ng/mL)	CHI3L1 (pg/mL)	$\bar{x} \pm s$
对照组	101	32.26±6.11	47.13±9.16	
DM组	98	190.25±50.37 ^a	69.42±15.61 ^a	
DR组	103	259.64±60.03 ^{a,c}	89.34±17.09 ^{a,c}	
F		668.313	219.882	
P		<0.01	<0.01	

注:对照组为健康体检者;^aP<0.05 vs 对照组;^cP<0.05 vs DM组。

表3 不同 DR 分期患者临床指标比较

指标	DR 早期 (n=39)	DR 中期 (n=42)	DR 晚期 (n=22)	F/χ ²	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.20±8.73	61.29±8.65	61.26±8.82	0.001	0.999
男性[例(%)]	24(61.54)	25(59.52)	12(54.55)	0.287	0.866
病程($\bar{x} \pm s$, a)	8.25±2.01	9.40±2.40 ^a	11.25±2.67 ^{a,c}	11.745	<0.01
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.12±2.78	23.08±2.91	23.06±2.54	0.004	0.996
SBP($\bar{x} \pm s$, mmHg)	120.25±10.75	120.37±11.04	120.68±10.98	0.011	0.989
DBP($\bar{x} \pm s$, mmHg)	76.73±8.84	76.85±8.92	77.30±8.98	0.030	0.970
吸烟史[例(%)]	21(53.85)	19(45.24)	11(50.00)	0.602	0.740
饮酒史[例(%)]	10(25.64)	10(23.81)	6(27.27)	0.097	0.953
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.92±1.19	4.84±1.07	4.56±1.13	0.739	0.480
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.83±0.24	1.97±0.28 ^a	2.22±0.25 ^{a,c}	15.928	<0.01
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.26±0.24	1.25±0.26	1.19±0.24	0.605	0.548
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.43±0.41	2.64±0.43 ^a	2.92±0.45 ^{a,c}	9.343	<0.01
HbA1C($\bar{x} \pm s$, %)	8.92±2.10	10.22±2.45 ^a	12.62±2.78 ^{a,c}	16.718	<0.01
FPG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	8.76±2.04	9.91±2.15 ^a	11.86±2.39 ^{a,c}	14.456	<0.01
HOMA-IR($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.91±1.04	4.59±1.28 ^a	5.94±1.67 ^{a,c}	17.391	<0.01
SFRP-4 (ng/mL)	220.26±49.38	257.71±50.49 ^a	333.13±58.23 ^{a,c}	33.433	<0.01
CHI3L1 (pg/mL)	77.62±16.35	87.09±18.31 ^a	114.41±22.69 ^{a,c}	27.937	<0.01

注:^aP<0.05 vs DR 早期;^cP<0.05 vs DR 中期。

表4 DR 患者血清 SFRP-4 和 CHI3L1 水平与临床指标的相关性

指标	病程	TG	LDL-C	HbA1C	FPG	HOMA-IR	DR 分期
SFRP-4	r/r _s	0.496	0.512	0.509	0.529	0.522	0.543
	P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
CHI3L1	r/r _s	0.489	0.516	0.514	0.530	0.518	0.536
	P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.5 血清 SFRP-4 和 CHI3L1 水平对 DR 的诊断价值 以状态变量为 2 型糖尿病患者是否发生 DR, 检验变量为血清 SFRP-4、CHI3L1 单独及二者联合, 绘制 ROC 曲线结果显示, 血清 SFRP-4、CHI3L1 诊断 DR 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.809 (95% CI: 0.750-0.867)、0.801 (95% CI: 0.741-0.861), 截断值分别为 218.57 ng/mL、75.75 pg/mL, 特异度分别为 69.46%、61.26%, 敏感度分别为 79.67%、78.68%; 二者联合诊断 DR 的 AUC 为 0.898 (95% CI: 0.845-0.932), 联合 AUC 显著高于单独 AUC ($Z=2.392, 2.607, P<0.05$), 特异度为 85.77%, 敏感度为 77.79%。ROC 曲线见图 1。

2.6 多因素 Logistic 回归分析影响 DR 发生的因素 将 2.1 和 2.2 结果中差异有统计学意义的变量纳入回归模型, 多因素结果显示, 血清 SFRP-4、CHI3L1 水平是影响 DR 发生的因素 ($P<0.05$), 见表 5。

3 讨论

DR 是糖尿病的主要眼部并发症, 约有 30%-40% 的糖尿病患者合并 DR^[10]。全球范围内约有 1 亿多人患 DR, 其中工作年龄的成年人为高发人群^[11]。DR 引起的视力损失率在过去几十年中已呈稳步下降趋势, 很大程度上是由于系统风险因素控制良好, 且近年来眼部疾病评估、筛查、成像和治疗手段均在不断进步^[12]。然而, 仍有许多糖尿病患者因长时间处于高血糖状态, 眼内新生血管增生但无明显早期特征, 导致疾病进展, 致盲风险增加^[13-14]。因此, 早期发现、早期诊断、及时控制 DR 疾病进展, 对于降低 DR 患者视力损失具有重要意义。

糖尿病是一种全身性疾病, 系统循环中发现的生物标记物不仅是糖尿病本身的指标, 也是特定糖尿病并发症进

展的指标。早期 DR 的发生涉及炎症细胞因子, 而糖尿病患者视网膜中炎症细胞因子表达增加^[15]。SFRP-4 在 2 型糖尿病和非酒精性脂肪肝的肥胖患者白色脂肪组织中表达增加, 并进一步在肝脏中诱导胰岛素抵抗和脂肪生成^[16]。既往研究显示, SFRP-4 可通过调控 Wnt 信号通路, 在肥胖和糖尿病的发生发展中发挥作用^[17]。而 Wnt 信号通路参与胰岛素抵抗及胰岛素敏感性的调节, 与视网膜血管发育存在密切联系^[18]。本研究结果显示, DR 患者血清 SFRP-4 水平显著高于单纯 2 型糖尿病患者及健康人群, 与金倩倩等^[19]研究结果中 SFRP-4 表达趋势相似, 且随着 DR 分期增加, 其水平呈升高趋势。提示 SFRP-4 高表达可能参与 DR 疾病进展, 基于既往研究分析认为 SFRP-4 病理性高表达可通过与其卷曲蛋白受体结合影响 Wnt 信号通路, 调控其信号传导, 使得机体发生胰岛素抵抗, 胰岛素敏感性降低, 血糖升高, 促进 DR 发生。且本研究 DR 患者血清 SFRP-4 与 HbA1C、FPG、HOMA-IR 等指标呈正相关。进一步说明 SFRP-4 与血糖可能通过共同作用, 促进 DR 疾病进展。

CHI3L1 属于糖苷水解酶家族 18, 是一种重要的分泌型糖蛋白, 主要由中性粒细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞等分泌, 主要参与组织损伤和修复、慢性炎症反应及细胞外基质重构^[20]。CHI3L1 与哮喘、关节炎、脓毒症、肝纤维化、冠状动脉疾病等疾病密切相关, 是糖尿病的早期炎症标志物^[21]。Kwak 等^[22]研究结果证明, CHI3L1 可能是治疗糖尿病的潜在靶点。本研究结果中, DR 患者血清 CHI3L1 水平明显升高, 与李转霞等^[6]研究中早期糖尿病肾病患者血清 CHI3L1 表达趋势一致。结合既往研究推测其可能是由于 CHI3L1 水平升高可刺激血管造成炎症损伤, 推动疾病进展。而同时 DR 的病理基础即为高血糖引起的微血管损伤, 因此 CHI3L1 水平升高和 DR 的发展存在密切联系。且本研究中 CHI3L1 与血糖指标 HbA1C 等相关, 进一步提示了 CHI3L1 水平的升高可能与高血糖引发的血管损伤有关, 而 CHI3L1 升高可能会进一步反作用于血糖。

韩利民等^[23]研究结果显示, 白细胞介素-22 和白细胞介素-22 结合蛋白诊断 DR 的敏感度分别为 34.2% 和 39.5%。本研究 SFRP-4、CHI3L1 的诊断敏感度 (79.67% 和 78.68%) 高于上述研究。分析认为其可能是由于本研究纳入患者病例数高于上述研究, 统计分析结果相对更为准确; 亦或是相对于普通炎症因子, 本研究指标 SFRP-4、CHI3L1 的稳定性相对更高, 不易受其他隐匿疾病的影响。此外本研究 ROC 曲线结果显示, 指标单独诊断 AUC 和特异度低于联合诊断。提示联合检测在早期 DR 的诊断中

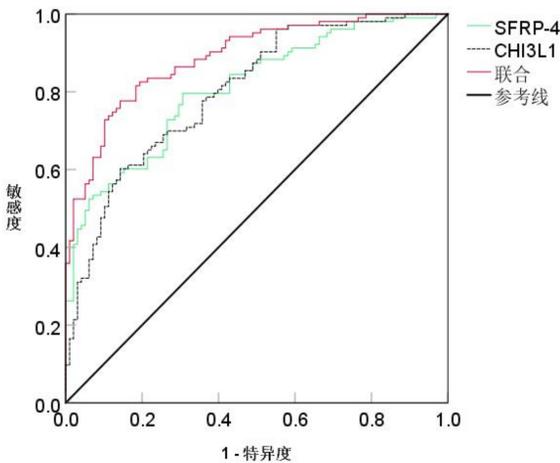


图 1 血清 SFRP-4 和 CHI3L1 水平诊断 DR 的 ROC 曲线。

表 5 多因素 Logistic 回归分析影响 DR 发生的因素

因素	B	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P
SFRP-4	0.991	0.327	9.185	2.694	1.419-5.114	0.002
CHI3L1	1.029	0.309	11.087	2.798	1.527-5.127	0.001
病程	0.016	0.104	0.023	1.016	0.829-1.246	0.879
TG	0.107	0.157	0.465	1.113	0.818-1.514	0.495
LDL-C	0.133	0.124	1.147	1.142	0.896-1.456	0.284
HbA1C	0.104	0.135	0.598	1.110	0.852-1.446	0.440
FPG	0.128	0.121	1.111	1.136	0.896-1.440	0.292
HOMA-IR	0.146	0.129	1.278	1.157	0.899-1.490	0.258

具有一定临床作用,可较准确地评估患者视网膜病变状况。多因素回归结果显示,SFRP-4、CHI3L1是DR发生的危险因素。进一步提示血清SFRP-4、CHI3L1水平升高可推动DR疾病进展,对于SFRP-4、CHI3L1基础水平较高的糖尿病患者,临床可考虑针对性采用抗炎措施,进而改善2型糖尿病患者炎症状态,降低DR的发生风险。由于DR主要是微血管并发症,病理学所涉及的蛋白质组改变可能在系统循环中明显,而血清是最容易获得的生物液体之一,相对于泪液等其他相关液体,血清样本采集更为方便,为检测不同临床阶段患者的潜在蛋白组差异提供了足够的证据。

综上所述,DR患者存在血清SFRP-4、CHI3L1表达异常,二者高表达是影响DR发生的危险因素。SFRP-4、CHI3L1联合可增加DR的诊断效能,临床中可将二者截断值作为参考评估DR,以便及时采取应对措施降低DR的发生风险,提高其一级预防效果。随着高通量蛋白分析技术的不断改进,本研究对于生物标记物的发现和新的治疗靶点的确定都有很大的潜力。但本研究仍存在局限性:SFRP-4、CHI3L1参与DR发生发展的生物机制需进一步探讨,且样本量较少可能造成本研究统计结果存在一定偏倚。未来方向:今后可对DR患者泪液的蛋白质组学和DR动物模型进行研究,进而进一步明确DR患者泪液中SFRP-4、CHI3L1对其发病机制做出的贡献。

参考文献

[1] Perais J, Agarwal R, Evans JR, et al. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023,2(2):CD013775.

[2] Kowluru RA. Cross talks between oxidative stress, inflammation and epigenetics in diabetic retinopathy. *Cells*, 2023,12(2):300.

[3] Yue T, Shi Y, Luo SH, et al. The role of inflammation in immune system of diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Front Immunol*, 2022,13:1055087.

[4] 徐庆东,郭焕开,陈洁欣,等.血清SFRP-4水平与2型糖尿病肾病患者胰岛素抵抗、肾功能及肾纤维化指标的相关性. *疑难病杂志*, 2021,20(2):158-162.

[5] Li JR, Tao TC, Yu YY, et al. Expression profiling suggests the involvement of hormone-related, metabolic, and Wnt signaling pathways in pterygium progression. *Front Endocrinol*, 2022,13:943275.

[6] 李转霞,魏晓丽,李林娟,等.血清 syndecan-1与CHI3L1诊断早期糖尿病肾病的临床价值分析. *检验医学与临床*, 2021,18(15):2270-2272.

[7] Lian CP, Lou H, Zhang JF, et al. MicroRNA-24 protects retina from degeneration in rats by down-regulating chitinase-3-like protein 1.

Exp Eye Res, 2019,188:107791.

[8] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会,国家代谢性疾病临床医学研究中心.糖尿病分型诊断中国专家共识. *中华糖尿病杂志*, 2022,14(2):120-139.

[9] 陈秋,倪青,刘桤.糖尿病视网膜病变病证结合诊疗指南. *世界中医药*, 2021,16(22):3270-3277.

[10] Fickweiler W, Mitzner M, Jacoba CMP, et al. Circulatory biomarkers and diabetic retinopathy in racial and ethnic populations. *Semin Ophthalmol*, 2023,38(5):446-456.

[11] Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: looking forward to 2030. *Front Endocrinol*, 2022,13:1077669.

[12] Nadeem MW, Goh HG, Hussain M, et al. Deep learning for diabetic retinopathy analysis: a review, research challenges, and future directions. *Sensors (Basel)*, 2022,22(18):6780.

[13] Du XH, Yang L, Kong L, et al. Metabolomics of various samples advancing biomarker discovery and pathogenesis elucidation for diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*, 2022,13:1037164.

[14] 关清华,程岚,赵兴,等.2型糖尿病视网膜病变患者血清25-羟维生素D水平及其发生和严重程度的影响因素分析. *临床误诊误治*, 2021,34(1):98-102.

[15] Tang L, Xu GT, Zhang JF. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Neural Regen Res*, 2023,18(5):976-982.

[16] Senyigit A, Uzun H, Gultepe I, et al. The relationship between carotid intima-media thickness and serum secreted frizzled-related protein-4 and dipeptidyl peptidase-4 in diabetic patients with cardiovascular diseases. *Bratisl Lek Listy*, 2019,120(3):188-194.

[17] Zhang YL, Guan H, Fu Y, et al. Effects of SFRP4 overexpression on the production of adipokines in transgenic mice. *Adipocyte*, 2020,9(1):374-383.

[18] 郑丽,秦学维,王利民,等.基于Wnt信号通路探究上调miR-184对糖尿病视网膜病变模型大鼠的干预效果. *中国老年学杂志*, 2023,43(3):602-606.

[19] 金倩倩,李华君,王晓蕴,等.糖尿病肾病患者血清分泌型卷曲相关蛋白-4、脂氧素A4、趋化素的表达及意义. *实用临床医药杂志*, 2022,26(21):41-45,64.

[20] Yao JH, Xie JX, Wang HX, et al. Chitinase 3-like 1: a specific regulator of myocardial infarction. *J Cardiovasc Transl Res*, 2023,16(3):606-607.

[21] Zhao T, Su ZP, Li YC, et al. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2020,5(1):201.

[22] Kwak SY, Seo IH, Chung I, et al. Effect of chitinase-3-like protein 1 on glucose metabolism: *in vitro* skeletal muscle and human genetic association study. *FASEB J*, 2020,34(10):13445-13460.

[23] 韩利民,左银春,叶钢,等.IL-22及IL-22结合蛋白在2型糖尿病合并视网膜病变患者血清中的表达及意义. *现代医药卫生*, 2023,39(23):4028-4032.