

糖尿病性黄斑水肿患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 表达水平与病情严重程度的相关性

李萍, 武静, 李婕, 王凯

引用: 李萍, 武静, 李婕, 等. 糖尿病性黄斑水肿患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 表达水平与病情严重程度的相关性. 国际眼科杂志, 2025, 25(3): 461-464.

基金项目: 河北省 2024 年度医学科学研究课题计划项目 (No. 20242271)

作者单位: (056001) 中国河北省邯郸市眼科医院 (邯郸市第三医院) 眼底病内科

作者简介: 李萍, 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 李萍. pwb9at8@163.com

收稿日期: 2024-06-21 修回日期: 2025-01-17

摘要

目的: 探讨糖尿病性黄斑水肿 (DME) 患者血清中基质细胞衍生因子-1 (SDF-1) 和血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4) 表达水平与病情严重程度的相关性。

方法: 前瞻性研究。选取本院 2020-04/2023-08 期间收治的糖尿病视网膜病变患者 193 例, 根据患者是否发生黄斑水肿及病情严重程度分为 DME 组 128 例 (其中轻度组 56 例, 中度组 44 例, 重度组 28 例) 和无 DME 组 65 例。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 水平。采用多因素 Logistic 回归分析影响 DME 病情严重程度的因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 DME 患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 水平对 DME 病情严重程度的诊断价值。

结果: DME 组患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 水平均显著高于无 DME 组 ($P < 0.01$); 轻度组、中度组和重度组患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 表达水平依次显著增加 ($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 水平是影响 DME 病情严重程度的危险因素 ($P < 0.01$)。血清中 SDF-1 诊断 DME 病情严重程度的曲线下面积 (AUC) 为 0.772 (95% CI: 0.690-0.842), ANGPTL4 诊断 DME 病情严重程度的 AUC 为 0.801 (95% CI: 0.722-0.867), ANGPTL4 和 SDF-1 联合诊断 DME 的 AUC 为 0.884 (95% CI: 0.816-0.934), 敏感度为 87.50%, 特异度为 85.71%, 显著高于单独 ANGPTL4、SDF-1 诊断 ($Z = 2.658, 2.469$, 均 $P < 0.05$)。

结论: DME 患者血清中 ANGPTL4、SDF-1 水平均显著升高, 其水平随病情严重程度增加而升高, 可作为诊断 DME 病情严重程度的辅助指标, 且联合诊断的效果更佳。

关键词: 基质细胞衍生因子-1 (SDF-1); 血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4); 糖尿病性黄斑水肿; 病情

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.3.22

Correlation of the expression levels of ANGPTL4 and SDF-1 in serum with the severity of disease in patients with diabetic macular edema

Li Ping, Wu Jing, Li Jie, Wang Kai

Foundation item: Medical Science Research Program of Hebei Province in 2024 (No.20242271)

Department of Fundus Diseases, Handan City Eye Hospital (The Third Hospital of Handan), Handan 056001, Hebei Province, China

Correspondence to: Li Ping. Department of Fundus Diseases, Handan City Eye Hospital (The Third Hospital of Handan), Handan 056001, Hebei Province, China. pwb9at8@163.com

Received: 2024-06-21 Accepted: 2025-01-17

Abstract

• **AIM:** To investigate the correlation of the expression of stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) and angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) in serum with the severity of disease in patients with diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** From April 2020 to August 2023, 193 patients with diabetic retinopathy who were admitted to our hospital were prospectively separated into DME group (128 cases) (56 cases in mild group, 44 cases in moderate group, 28 cases in severe group) and non DME group (65 cases) according to whether the patients had macular edema and the severity of disease. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to determine the levels of ANGPTL4 and SDF-1 in serum. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the factors that affected the severity of DME; receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of ANGPTL4 and SDF-1 levels in serum of DME patients for the severity of DME.

• **RESULTS:** The levels of ANGPTL4 and SDF-1 in serum of the DME group were obviously higher than those of the non DME group ($P < 0.01$); the expression levels of ANGPTL4 and SDF-1 in serum of the mild, moderate, and severe groups increased obviously in sequence ($P < 0.05$); multivariate Logistic regression analysis showed that the levels of ANGPTL4 and SDF-1 in serum were risk factors affecting the severity of DME ($P < 0.01$); The area under the curve (AUC) of serum SDF-1 in the diagnosis of DME severity was 0.772 (95% CI: 0.690-0.842), and the AUC of ANGPTL4 in the diagnosis of DME severity was 0.801 (95% CI: 0.722-0.867). The AUC of ANGPTL4

combined with SDF-1 in the diagnosis of DME was 0.884 (95%CI: 0.816-0.934), the sensitivity was 87.50%, and the specificity was 85.71%, which were significantly higher than ANGPTL4 or SDF-1 alone ($Z=2.658, 2.469$, all $P<0.05$).

• **CONCLUSION:** The levels of ANGPTL4 and SDF-1 in serum of DME patients are significantly increased, and their levels increase with the severity of the disease. They can be used as auxiliary indicators for diagnosing the severity of DME disease, and the combined diagnosis has a better effect.

• **KEYWORDS:** stromal cell-derived factor-1 (SDF-1); angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4); diabetic macular edema; disease

Citation: Li P, Wu J, Li J, et al. Correlation of the expression levels of ANGPTL4 and SDF-1 in serum with the severity of disease in patients with diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025, 25(3):461-464.

0 引言

糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是由高血糖、脂代谢障碍等引起的黄斑区血管通透性增加、神经上皮内外水肿等病理变化所致,是糖尿病视网膜病变视力下降的主要原因^[1-2]。DME 是一种多因素参与、复杂的病理生理过程,其具体病理机制目前尚不清楚。目前主要通过眼底荧光血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 进行诊断,但由于糖尿病患者常合并有心肾功能疾病,无法进行 FFA 检查^[3]。因此,寻找其它诊断和评估病情严重程度的指标尤为重要。研究表明,基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor 1, SDF-1) 是一种具有强化潜能的稳态细胞因子,在多种组织和器官发育、细胞分布调节及眼部新血管生成调节等生理病理过程中发挥重要作用^[4]。血管生成素样蛋白 4 (recombinant angiopoietin like protein 4, ANGPTL4) 是一种调节血管通透性、血管生成和炎症的多功能细胞因子,其功能失调可导致视网膜疾病的发生^[5]。目前关于 ANGPTL4、SDF-1 与 DME 病情严重程度关系的报道较少,基于此,本研究通过检测 DME 患者血清中 ANGPTL4、SDF-1 的水平,分析其与病情严重程度的相关性,旨在为 DME 的临床诊治提供一定的参考。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选取本院 2020-04/2023-08 期间收治的糖尿病视网膜病变患者 193 例,根据患者是否发生黄斑水肿及病情严重程度^[6]分为 DME 组 128 例(其中轻度组 56 例,中度组 44 例,重度组 28 例)和无 DME 组 65 例。纳入标准:(1)符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》^[7]、《糖尿病性视网膜病变新的国际临床分型》^[6]相关诊断标准;(2)有明确的 2 型糖尿病史;(3)临床资料完整者。排除标准:(1)妊娠期、哺乳期女性;(2)存在恶性肿瘤者及严重肝肾功能不全者;(3)有其他眼底病变者;(4)既往使用激素类药物者;(5)精神或言语障碍者。本研究经本院伦理委员会审核批准,参与者及家属均知情并签署知情同意书。

1.2 方法 所有操作均在无菌环境下进行。收集所有患者的一般临床资料,包括性别、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压、高血脂、糖尿病病程、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 等。所有患者于确诊后次日清晨收集空腹静脉血 5 mL, 5 000 r/min 离心 15 min,分离血清并置于 -80 °C 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法测定血清中 ANGPTL4、SDF-1 水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。

统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件进行统计学分析,计数资料用 n 表示,用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间行独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间进一步比较行 SNK- q 检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响 DME 病情严重程度的因素;采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 DME 患者血清中 ANGPTL4、SDF-1 水平对 DME 病情严重程度的诊断价值,采用 Z 检验比较 ROC 曲线下面积,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较 本研究共纳入糖尿病视网膜病变患者 193 例,其中 DME 组 128 例和无 DME 组 65 例。两组患者性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、高血脂比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$);与无 DME 组相比, DME 组患者 FPG、HbA1c 及糖尿病病程显著升高,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较

分组	例数	性别 (例, %)		年龄	BMI	FPG	HbA1c	糖尿病病程	
		男	女	($\bar{x} \pm s$, 岁)	($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	($\bar{x} \pm s$, %)	($\bar{x} \pm s$, a)	
DME 组	128	66 (51.5)	62 (48.5)	50.64±8.26	23.56±3.12	8.95±2.12	6.88±1.24	8.12±2.25	
无 DME 组	65	39 (60.0)	26 (40.0)	50.51±8.37	23.98±3.25	7.23±1.25	6.32±1.14	6.34±1.51	
χ^2/t		1.237		0.103	0.872	6.026	3.045	5.751	
P		0.266		0.918	0.385	<0.01	0.003	<0.01	
分组	例数	吸烟史 (例, %)		饮酒史 (例, %)		高血脂 (例, %)		高血压 (例, %)	
		有	无	有	无	有	无	有	无
DME 组	128	73 (57.0)	55 (43.0)	68 (53.1)	60 (46.9)	74 (57.8)	54 (42.2)	72 (56.3)	56 (43.7)
无 DME 组	65	35 (53.8)	30 (46.2)	38 (58.5)	27 (41.5)	37 (56.9)	28 (43.1)	38 (58.5)	27 (41.5)
χ^2/t		0.177		0.496		0.014		0.026	
P		0.674		0.481		0.906		0.872	

2.2 两组患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 水平比较

DME 组患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 水平均显著高于无 DME 组,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

2.3 不同严重程度 DME 组患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 水平比较

不同严重程度 DME 组患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 水平比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。重度组患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 表达水平显著高于中度组和轻度组,中度组显著高于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 影响 DME 患者病情严重程度的多因素 Logistic 回归分析

以 DME 患者病情严重程度(0=轻度、中度,1=重度)作为因变量,ANGPTL4、SDF-1(实测值)表达水平为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果发现,血清 ANGPTL4、SDF-1 水平是影响 DME 病情严重程度的危险因素($P<0.05$),见表 4。

2.5 血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 水平对 DME 病情严重程度的诊断价值

以 DME 患者病情严重程度(0=轻度、中度,1=重度)作为因变量,将血清 SDF-1、ANGPTL4 水平作为检验变量绘制 ROC 曲线。SDF-1 诊断 DME 病情严重程度的曲线下面积(AUC)为 0.772(95%CI:0.690-0.842),当截断值为 4.77 ng/mL 时敏感度为 58.33%,特异度为 85.71%;ANGPTL4 诊断 DME 病情严重程度的 AUC 为 0.801(95%CI:0.722-0.867),当截断值为 92.69 ng/mL 时敏感度为 58.33%,特异度为 91.07%。血清 ANGPTL4 和 SDF-1 联合诊断 DME 的 AUC 为 0.884(95%CI:0.816-0.934),敏感度为 87.50%,特异度为 85.71%,显著高于单独 ANGPTL4、SDF-1 诊断($Z=2.658, 2.469$,均 $P<0.05$),见图 1。

表 2 两组患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 水平比较

分组	例数	SDF-1	ANGPTL4
		($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	
DME 组	128	4.26±1.14	86.89±12.64
无 DME 组	65	3.15±1.01	72.36±11.25
<i>t</i>		6.637	7.825
<i>P</i>		<0.01	<0.01

表 3 不同严重程度 DME 组患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 水平比较

分组	例数	SDF-1	ANGPTL4
		($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	
轻度组	56	3.69±1.06	78.46±11.33
中度组	44	4.31±1.12 ^a	89.43±11.67 ^a
重度组	28	5.32±1.17 ^{a,c}	99.76±12.16 ^{a,c}
<i>F</i>		20.369	32.902
<i>P</i>		<0.01	<0.01

注:^a $P<0.05$ vs 轻度组;^c $P<0.05$ vs 中度组。

表 4 影响 DME 患者病情严重程度的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
血清 SDF-1	1.456	0.415	12.303	<0.01	4.287	1.901-9.670
血清 ANGPTL4	0.284	0.067	17.926	<0.01	1.328	1.165-1.514

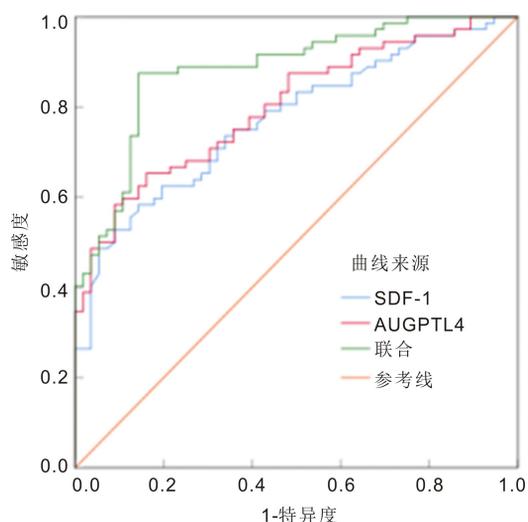


图 1 血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 水平诊断 DME 病情严重程度的 ROC 曲线。

3 讨论

糖尿病是一种以高血糖为特征的疾病,由胰岛素的绝对或相对分泌不足或胰岛素利用异常而引起,会引起心脑血管疾病、失眠、死亡、肾衰竭等一系列的并发症^[8-9]。糖尿病中最常见的微血管并发症是视网膜病变,而 DME 是糖尿病视网膜病患者视力损害的主要原因,发病率逐年升高^[10]。高血糖症和代谢途径的改变导致氧化应激和糖尿病视网膜病初始阶段神经变性的发展^[11]。并且大多数患有糖尿病视网膜病变的患者在出现黄斑水肿之前无症状,随着病情的进展,严重者可导致失明^[12],因此,寻找并分析与 DME 发生相关的指标,对临床治疗 DME 具有重要意义。

ANGPTL4 属于血管生成素样蛋白家族,其成员在结构上类似于血管生成素,具有 N-末端卷曲-卷曲结构域和 C-末端纤维蛋白原样结构域,研究表明,ANGPTL4 的减少使得肝脏中的神经酰胺的产生减少,在小鼠中的过表达导致葡萄糖水平增加,同时还诱导高脂血症,损害葡萄糖耐量^[13]。此外,ANGPTL4 又被称为空腹诱导脂肪因子、肝纤维蛋白原/血管生成素相关蛋白,ANGPTL4 蛋白可能参与血管生成和增加血管的通透性,此外,还可诱导在试管内和在活生物体内皮肤和角膜血管生成并促进小鼠皮肤血管的渗漏^[14]。SDF-1 作为一种重要的趋化及促血管新生因子,在促进新生血管的形成过程中发挥重要作用,是血管内皮生长因子的一种强刺激因子,同时也是 DME 引起的血管通透性增加的重要因素^[15]。在 Xie 等^[16]和 Monickaraj 等^[17]研究中表明,SDF-1 参与视网膜发育,并在多种细胞类型中表达,在活化的巨噬细胞中呈高度表达,有助于细胞的迁移、血管生成及肿瘤发生。另有研究表明,SDF-1 增加可引发血管炎症反应,加重胰岛素抵抗,并与动脉粥样硬化和心血管疾病密切相关^[18]。

本研究表明,DME 组血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 水平均显著高于无 DME 组,与 Qin 等^[19]研究结果相一致,表明血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 参与 DME 的发生。进一步研究发现,轻度组、中度组和重度组患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 表达水平依次显著增加,表明高水平 ANGPTL4 和 SDF-1 增加 DME 疾病严重的风险。多因素 Logistic 回

归分析显示,血清中 ANGPTL4、SDF-1 水平是影响 DME 病情严重程度的危险因素。进一步 ROC 曲线分析发现,血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 联合诊断 DME 病情严重程度的 AUC 显著高于单独 ANGPTL4 和 SDF-1 诊断。当血清中 ANGPTL4 水平超过 92.69 ng/mL, SDF-1 超过 4.77 ng/mL 时,提示病情加重。表明血清中 ANGPTL4、SDF-1 均可作为诊断 DME 病情严重程度的生物学指标,且联合诊断的效果更佳,可作为诊断 DME 病情严重程度的辅助指标。

综上所述,DME 患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 水平均显著升高,其水平随病情严重程度增加而升高,二者联合具有更高的诊断价值。本研究尚有不足之处,受纳、排放标准等诸多因素限制,入组人数有限,可能因纳入样本量不同,与其他研究结果可能有所不同,且尚未分析 ANGPTL4 和 SDF-1 在 DME 中的具体作用机制,后续将使用大样本量对其进行深入研究。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 李萍论文选题与修改,初稿撰写;武静、李婕文献检索,数据分析;王凯选题指导,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Gurreri A, Pazzaglia A. Diabetic macular edema: state of art and intraocular pharmacological approaches. *Adv Exp Med Biol*, 2021,1307: 375-389.

[2] 秦时月, 徐国旭, 张敬法. 炎症因素在糖尿病性黄斑水肿中的作用及展望. *国际眼科杂志*, 2022,22(8):1281-1287.

[3] Suci CI, Suci VI, Nicoara SD. Optical coherence tomography (angiography) biomarkers in the assessment and monitoring of diabetic macular edema. *J Diabetes Res*, 2020,2020:6655021.

[4] Li J, Chen H, Zhang D, et al. The role of stromal cell-derived factor 1 on cartilage development and disease. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021,29(3):313-322.

[5] 田野, 张国恒, 窦国睿. 血管生成素样蛋白在糖尿病视网膜病变中作用与机制的研究进展. *中华眼底病杂志*, 2024,40(7): 569-574.

[6] 许迅. 糖尿病性视网膜病变新的国际临床分型. *上海医学*, 2005,28(1):8-9.

[7] 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). *中华眼科杂志*, 2014,50(11):851-865.

[8] 景海霞, 张书, 白惠玲, 等. 糖尿病视网膜病变及糖尿病性黄斑水肿患者血清中 CTRP9 的表达. *国际眼科杂志*, 2023,23(3): 498-503.

[9] 吴清静, 吴佩佩, 鲁晓, 等. 海南黎族 2 型糖尿病患者 VEGF 基因多态性与糖尿病视网膜病变关系. *国际眼科杂志*, 2022,22(2): 322-326.

[10] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2021,128(11):1580-1591.

[11] Lin KY, Hsih WH, Lin YB, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*, 2021,12(8):1322-1325.

[12] 王滨, 马华锋, 李会, 等. 糖尿病性黄斑水肿流行病学及发病机制的研究进展. *眼科新进展*, 2023,43(8):667-672.

[13] Aryal B, Price NL, Suarez Y, et al. ANGPTL4 in metabolic and cardiovascular disease. *Trends Mol Med*, 2019,25(8):723-734.

[14] Yan J, Li WJ, Qin YZ, et al. Aqueous angiopoietin-like levels correlate with optical coherence tomography angiography metrics in diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol*, 2021,14(12):1888-1894.

[15] 曾春梅, 邓斌, 白莹, 等. 房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 与增生型糖尿病视网膜病变患者术后新生血管性青光眼的关系研究. *现代生物医学进展*, 2024,24(12):2356-2360.

[16] Xie L, Cen LP, Li Y, et al. Monocyte-derived SDF1 supports optic nerve regeneration and alters retinal ganglion cells' response to Pten deletion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022,119(15):e2113751119.

[17] Monickaraj F, Oruganti SR, McGuire P, et al. A potential novel therapeutic target in diabetic retinopathy: a chemokine receptor (CCR2/CCR5) inhibitor reduces retinal vascular leakage in an animal model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021,259(1):93-100.

[18] You SJ, Chen HY, Miao MY, et al. Prognostic significance of plasma SDF-1 in acute ischemic stroke patients with diabetes mellitus: the CATIS trial. *Cardiovasc Diabetol*, 2023,22(1):274.

[19] Qin Y, Dinabandhu A, Cao X, et al. ANGPTL4 influences the therapeutic response of patients with neovascular age-related macular degeneration by promoting choroidal neovascularization. *JCI Insight*, 2022,7(13):e157896.