

糖尿病视网膜病变患者血清 GDF11 和 TSP1 表达及其与微血管损伤的关系

杨帆¹, 许颖², 石文建³, 焦文叶³, 王冬梅⁴, 李二军¹

引用: 杨帆, 许颖, 石文建, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清 GDF11 和 TSP1 表达及其与微血管损伤的关系. 国际眼科杂志, 2025, 25(9): 1495-1499.

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (No.20220191)
作者单位: (063000) 中国河北省唐山市, 开滦总医院¹眼科; ²内分泌科; (063000) 中国河北省唐山市丰润区人民医院³心内科; ⁴全科医学科
作者简介: 杨帆, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 李二军, 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。dqz56@163.com
收稿日期: 2025-04-01 修回日期: 2025-08-04

摘要

目的: 探讨糖尿病视网膜病变 (DR) 患者血清生长分化因子 11 (GDF11)、血小板反应蛋白 1 (TSP1) 表达及其与微血管损伤的关系。

方法: 选取开滦总医院 DR 患者 102 例为 DR 组, 根据 DR 病变情况分为非增生型 DR 组 (NPDR 组) 和增生型 DR 组 (PDR 组)。同期选取 100 例单纯 2 型糖尿病患者为对照组。测定各组血清微血管损伤指标 [血管内皮生长因子 (VEGF)、内皮细胞 (ECs)、内皮祖细胞 (EPCs)] 及 GDF11、TSP1 水平; Pearson 法分析 GDF11、TSP1 与微血管损伤指标的相关性; Logistic 回归分析影响 DR 发生的因素; 绘制 ROC 曲线评估 GDF11、TSP1 对 DR 病情的诊断价值。

结果: 与对照组相比, DR 组 EPCs、GDF11 水平降低, VEGF、ECs、TSP1 水平升高 (均 $P < 0.05$)。PDR 组 GDF11 水平低于 NPDR 组, TSP1 水平高于 NPDR 组 (均 $P < 0.05$)。DR 患者血清 GDF11 与 VEGF、ECs 呈负相关 ($r = -0.486, -0.511$, 均 $P < 0.001$), 与 EPCs 呈正相关 ($r = 0.475, P < 0.001$); TSP1 与 VEGF、ECs 呈正相关 ($r = 0.579, 0.594$, 均 $P < 0.001$), 与 EPCs 呈负相关 ($r = -0.505, P < 0.001$); GDF11 与 TSP1 水平呈负相关 ($r = -0.443, P < 0.001$)。T2DM 病程、VEGF、TSP1 是 DR 发生的危险因素, GDF11 为保护因素 (均 $P < 0.05$)。GDF11、TSP1 单独及联合诊断 PDR 发生的 AUC 分别为 0.819、0.822、0.915, 联合优于单独诊断 ($Z_{\text{联合-GDF11}} = 2.070, P = 0.039; Z_{\text{联合-TSP1}} = 2.274, P = 0.023$)。

结论: DR 患者血清 GDF11、TSP1 与微血管损伤存在密切关联, 且与 DR 病情进展有关, 联合检测二者血清水平对评估 DR 病情具有一定临床价值。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 生长分化因子 11 (GDF11); 血小板反应蛋白 1 (TSP1); 微血管损伤

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.9.19

Expression of serum GDF11 and TSP1 in diabetic retinopathy and their relationship with microvascular injury

Yang Fan¹, Xu Ying², Shi Wenjian³, Jiao Wenyue³, Wang Dongmei⁴, Li Erjun¹

Foundation item: Medical and Scientific Research Project of Hebei Province (No.20220191)
¹Department of Ophthalmology; ²Department of Endocrinology, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China; ³Department of Cardiology; ⁴Department of General Practice, Tangshan Fengrun People's Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China
Correspondence to: Li Erjun. Department of Ophthalmology, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China. dqz56@163.com
Received: 2025-04-01 Accepted: 2025-08-04

Abstract

• **AIM:** To investigate the expression of serum growth differentiation factor 11 (GDF11) and thrombospondin 1 (TSP1) in patients with diabetic retinopathy (DR), and discuss their relationship with microvascular injury.

• **METHODS:** Totally 102 DR patients were served as DR group and assigned into non proliferative DR group (NPDR group) and proliferative DR group (PDR group) based on the severity of DR lesions. Meantime, 100 patients with simple diabetes were served as control group. Serum indicators of microvascular injury including vascular endothelial growth factor (VEGF), endothelial cells (ECs), endothelial progenitor cells (EPCs), and levels of GDF11 and TSP1 were measured in each group. Pearson method was used to discuss the correlation between GDF11, TSP1 and microvascular injury indicators. Logistic regression was used to discuss the factors that affected the occurrence of DR. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the evaluation value of serum GDF11 and TSP1 for the DR conditions.

• **RESULTS:** For the control group, DR group had lower EPCs and GDF11, and higher VEGF, ECs, and TSP1 levels (all $P < 0.05$). The PDR group had lower GDF11 and higher TSP1 than the NPDR group (all $P < 0.05$). Serum GDF11 was negatively related to VEGF and ECs ($r = -0.486, -0.511$, all $P < 0.001$), and positively related to EPCs ($r = 0.475, P < 0.001$). TSP1 was positively related to VEGF and ECs ($r = 0.579, 0.594$, all $P < 0.001$), and negatively related to EPCs ($r = -0.505, P < 0.001$). Moreover, GDF11 and TSP1 were negatively correlated ($r = -0.443, P < 0.001$). The

course of T2DM, VEGF, and TSP1 were risk factors for DR, while GDF11 was a protective factor (all $P<0.05$). The AUC of GDF11, TSP1, and combined diagnosis for PDR conditions was 0.819, 0.822, and 0.915, respectively. The combined diagnosis was better than single diagnosis ($Z_{\text{combination-GDF11}} = 2.070$, $P = 0.039$, $Z_{\text{combination-TSP1}} = 2.274$, $P = 0.023$).

• CONCLUSION: GDF11 and TSP1 are closely associated with microvascular injury in DR patients and are related to the progression of DR disease, and the combined detection of their serum levels is of clinical value in the assessment of DR disease.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; growth differentiation factor 11 (GDF11); thrombospondin 1 (TSP1); microvascular injury

Citation: Yang F, Xu Y, Shi WJ, et al. Expression of serum GDF11 and TSP1 in diabetic retinopathy and their relationship with microvascular injury. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(9):1495-1499.

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病常见且严重的微血管并发症之一,已成为成人失明的首要原因^[1]。据统计,全球约有4.63亿成年人患有糖尿病,其中约三分之一患者面临DR的威胁,其致盲率高达30%^[2]。DR的发病机制错综复杂,涉及多元醇通路激活、蛋白激酶C途径异常、晚期糖基化终末产物累积以及炎症反应等多个环节,这些因素相互交织,共同促使视网膜微血管内皮细胞受损、血-视网膜屏障破坏以及新生血管形成,进而导致视网膜病变的发生与发展^[3]。然而,目前DR的具体发病机制尚未完全明晰,这为临床的早期诊断与有效治疗带来诸多挑战。血清生长分化因子11(growth differentiation factor 11, GDF11)与血小板反应蛋白1(thrombospondin 1, TSP1)作为机体中重要的细胞因子,在调节细胞生长、分化、凋亡以及血管生成等生理过程中发挥关键作用^[4-5]。近年来,越来越多的研究表明,GDF11与TSP1在糖尿病及其并发症的发生发展进程中扮演着重要角色^[6-7]。深入探究血清GDF11、TSP1水平与DR患者微血管损伤的内在关联,对于揭示DR的发病机制、实现早期精准诊断以及开发创新治疗策略具有重大意义,有望为改善DR患者的预后、降低失明风险开辟新途径。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2022年1月至2024年11月开滦总医院收治的102例DR患者为DR组。其中男50例,女52例,年龄45-75(68.35±5.95)岁。同期选取100例单纯2型糖尿病(T2DM)为对照组,男47例,女53例,年龄40-74(67.86±5.22)岁,与DR组性别、年龄匹配。纳入标准:(1)均为T2DM患者;(2)经临床确诊,符合DR诊断标准^[8];(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并恶性肿瘤及其他严重全身性疾病;(2)严重肝肾功能不全;(3)合并青光眼、葡萄膜炎及其他眼部疾病者;(4)有倒睫、眼睑闭合不全等眼部问题者;(5)未控制的高血压(收缩压≥160 mmHg或舒张压≥100 mmHg)或血脂异常者;(6)近期使用过抗凝剂、糖皮质激素等相关药物;(7)近3 mo内有重大外伤、手术史患者。本研究已取得开滦总医院伦理委员会批准(批号:2020026),所有参与者(及其监护人)

均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测 采集患者晨起空腹静脉血5 mL,室温静置30 min,待血液自然凝固后,于4℃条件下以3 000 r/min离心15 min,取上层血清,转至-80℃保存待测。使用ADVIA 2400全自动生化分析仪测定空腹血糖和血脂四项水平。

1.2.2 血清GDF11和TSP1水平检测 按照人GDF11、TSP1 ELISA试剂盒(货号:D711246、D711220)说明书步骤对血清GDF11、TSP1水平进行检测。反应终止后,使用ELx808型酶标仪(BioTek)在450 nm波长处测定各孔的光密度(OD)值,以空白孔调零。根据标准品浓度及对应OD值绘制标准曲线,采用四参数拟合曲线法计算血清GDF11、TSP1含量。

1.2.3 血清微血管损伤指标检测 采用ELISA法检测血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平,操作步骤同1.2.1。运用流式细胞术检测外周血中内皮细胞(endothelial cells, ECs)、内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)的含量。通过前向散射光和侧向散射光圈定细胞群体,以荧光通道收集CD31、CD133阳性细胞信号,利用配套软件分析ECs、EPCs占外周血单个核细胞的百分比。

1.2.4 病情评估及分组 根据眼科检查结果,依据《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年)》^[8]对DR患者眼病变情况进行诊断,并分为非增生型DR组(NPDR组,47例)和增生型DR组(PDR组,55例)。

统计学分析:采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。计量资料符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较行独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,SNK- q 法进行两两比较。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Pearson法分析GDF11、TSP1与微血管损伤指标的相关性。多因素Logistic回归分析DR发生的风险因素,方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)分析进行共线性诊断(VIF<10为不存在严重多重共线性)。绘制ROC曲线分析血清GDF11、TSP1对DR病情的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和DR组临床资料及血清GDF11和TSP1水平比较 两组年龄、性别、收缩压、舒张压、空腹血糖、血脂四项比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。T2DM病程、VEGF、ECs、EPCs、GDF11和TSP1比较,差异具有统计学意义(均 $P<0.001$),见表1。

2.2 DR患者血清GDF11和TSP1与微血管损伤指标的相关性 血清GDF11与TSP1、VEGF、ECs呈负相关,与EPCs呈正相关(均 $P<0.001$);TSP1与VEGF、ECs呈正相关,与EPCs呈负相关(均 $P<0.001$),见表2。

2.3 Logistic回归分析DR发生的危险因素 以DR是否发生为因变量(是=1,否=0),以表1中差异有统计学意义的指标为自变量,行Logistic回归分析。结果显示,T2DM病程、VEGF、GDF11和TSP1是DR发生的影响因素(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 变量共线性诊断 对所筛选的变量进行VIF分析,结果显示,所有变量VIF均<10,不存在共线性,见表4。

2.5 NPDR组和PDR组患者一般资料比较 NPDR组和

表 1 对照组和 DR 组临床资料及血清 GDF11 和 TSP1 水平比较

指标	对照组 (n=100)	DR 组 (n=102)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	67.86±5.22	68.35±5.95	0.622	0.535
性别(例,%)			0.083	0.774
男	47(48.5)	50(51.6)		
女	53(50.5)	52(49.5)		
T2DM 病程($\bar{x}\pm s$,a)	6.24±2.25	10.41±3.64	9.771	<0.001
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	115.53±11.84	118.29±12.31	1.624	0.106
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	73.29±5.71	74.78±6.14	1.785	0.076
空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	7.42±2.03	7.83±2.36	1.323	0.187
总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.81±1.10	3.94±1.36	0.746	0.456
甘油三酯($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	0.88±0.24	0.95±0.30	1.829	0.069
高密度脂蛋白($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.23±0.35	1.31±0.36	1.601	0.111
低密度脂蛋白($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.24±0.57	2.39±0.60	1.821	0.070
VEGF($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	32.65±9.28	47.19±11.73	9.758	<0.001
ECs($\bar{x}\pm s$,%)	0.087±0.015	0.144±0.027	18.497	<0.001
EPCs($\bar{x}\pm s$,%)	0.068±0.017	0.046±0.014	10.049	<0.001
GDF11($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	25.49±7.64	19.63±5.53	6.254	<0.001
TSP1($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	10.81±2.70	14.49±4.26	7.317	<0.001

注:对照组为单纯 2 型糖尿病。

表 2 DR 患者血清 GDF11、TSP1 水平与微血管损伤指标的相关性

指标	GDF11		TSP1	
	r	P	r	P
VEGF	-0.486	<0.001	0.579	<0.001
ECs	-0.511	<0.001	0.594	<0.001
EPCs	0.475	<0.001	-0.505	<0.001
GDF11			-0.443	<0.001

表 3 影响 DR 发生的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
T2DM 病程	0.510	0.205	6.185	0.013	1.665	1.114-2.488
VEGF	0.928	0.339	7.491	0.006	2.529	1.301-4.915
ECs	0.538	0.321	2.812	0.094	1.713	0.913-3.214
EPCs	-0.587	0.343	2.929	0.087	0.556	0.284-1.089
GDF11	-0.364	0.150	5.884	0.015	0.695	0.518-0.933
TSP1	0.514	0.198	6.740	0.009	1.672	1.134-2.465

表 4 变量的共线性诊断系数

变量	容差	VIF
T2DM 病程	0.304	3.089
VEGF	0.266	3.759
GDF11	0.495	2.020
TSP1	0.273	3.663

PDR 组患者年龄、性别、T2DM 病程、血压、空腹血糖及血脂四项基线指标比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),两组具有良好的可比性,见表 5。

2.6 不同病情 DR 患者血清 GDF11 和 TSP1 水平比较
NPDR 组和 PDR 组患者 GDF11 和 TSP1 水平比较,差异具有统计学意义(均 $P<0.001$),见表 6。

2.7 血清 GDF11 和 TSP1 水平对 DR 病情诊断价值
以 NPDR 组血清 GDF11 和 TSP1 水平为对照,二者单独及联合诊断 PDR 发生的 AUC 分别为 0.819、0.822、0.915,联合优于单独诊断($Z_{\text{联合-GDF11}}=2.070, P=0.039; Z_{\text{联合-TSP1}}=$

2.274, $P=0.023$),见表 7 和图 1。

3 讨论

DR 是由长期高血糖状态引发的一种糖尿病并发症,其临床表现主要包括视力下降、视野缺损以及玻璃体积血等,严重时可导致视网膜脱离,若治疗不及时,甚至可能引发失明,对患者的生活质量造成极大影响^[9]。研究表明,高血糖状态可导致视网膜微血管周细胞坏死、内皮细胞损伤,进而引发一系列的眼底病变^[3]。因此,深入探讨微血管损伤的机制,对于理解 DR 的发病过程以及开发新的治疗手段具有重要意义。GDF11 和 TSP1 是近年来在微血管研究领域备受关注的两个因子。GDF11 被证实能够促进新生血管的形成,可能在微血管损伤的修复过程中发挥重要作用^[10]。相反,TSP1 作为一种负性调节血管生成因子,其表达上调可能抑制血管新生,从而加重微血管损伤^[7]。目前关于 GDF11 和 TSP1 在 DR 患者血清中的表达情况及其与微血管损伤关系的具体研究尚不多见。

GDF11 作为转化生长因子- β 超家族成员,在机体发

表 5 NPDR 组和 PDR 组一般资料比较

指标	NPDR 组 (n=47)	PDR 组 (n=55)	χ^2/t	P
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	68.50±6.18	68.22±5.75	0.237	0.813
性别 (例)			0.171	0.680
男	25 (53.2)	27 (49.1)		
女	22 (46.8)	28 (50.9)		
T2DM 病程 ($\bar{x}\pm s$, a)	10.23±3.34	10.56±3.90	0.455	0.650
收缩压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	118.36±12.45	118.23±12.19	0.053	0.958
舒张压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	74.53±6.04	74.99±6.23	0.377	0.707
空腹血糖 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	7.76±2.07	7.89±2.61	0.275	0.784
总胆固醇 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	3.89±1.24	3.98±1.46	0.332	0.740
甘油三酯 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	0.92±0.26	0.98±0.33	1.007	0.316
高密度脂蛋白 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.28±0.35	1.34±0.37	0.837	0.405
低密度脂蛋白 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.30±0.59	2.47±0.61	1.424	0.157

表 6 NPDR 组和 PDR 组患者 GDF11 和 TSP1 水平比较

组别	例数	GDF11 (pg/mL)	TSP1 (ng/mL)	$\bar{x}\pm s$
NPDR 组	47	24.25±6.52	11.17±3.47	
PDR 组	55	15.68±4.68	17.32±4.94	
t		7.701	7.156	
P		<0.001	<0.001	

表 7 血清 GDF11 和 TSP1 水平对 DR 病情诊断价值

变量	AUC	截断值	95%CI	敏感性 (%)	特异性 (%)	Youden 指数
GDF11	0.819	19.24 pg/mL	0.730–0.888	74.55	76.60	0.511
TSP1	0.822	14.35 ng/mL	0.734–0.891	72.73	80.85	0.536
联合	0.915	–	0.843–0.961	87.27	80.85	0.681

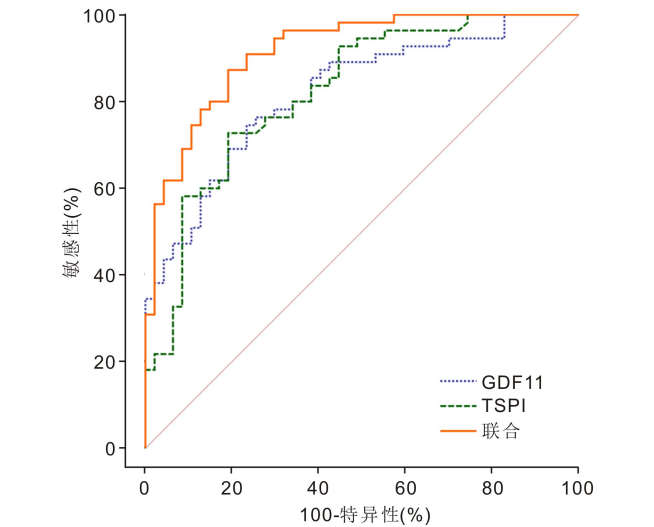


图 1 血清 GDF11 和 TSP1 诊断 PDR 发生的 ROC 曲线。

育、稳态维持及损伤修复中扮演着关键角色^[11]。近期研究揭示其在 DR 复杂的病理进程中具有多方面的保护效应。如体外实验证实,重组 GDF11 蛋白能显著降低高糖诱导的视网膜微血管内皮细胞凋亡,维持细胞存活与功能完整性^[12]。同时,多项研究指出,GDF11 的抗炎特性源于其抑制核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路激活的能力^[13],而该通路是 DR 炎症反应启动与放大的核心枢纽;抑制 NF- κ B 可显著减少下游促炎细胞因子的表达与释放,从而减轻视网膜炎症浸润与组织损伤^[14]。本研究结果显示,DR 患者血清 GDF11 水平显著低于单纯 T2DM 患者,且随

病情从 NPDR 向 PDR 进展呈持续下降趋势。这一发现与上述研究 GDF11 具有保护作用的观点相呼应,提示 DR 的发生发展伴随着血清 GDF11 表达的异常下调,这可能使得 GDF11 对视网膜微血管的保护作用被削弱,进而加速了疾病进程。其潜在机制可能涉及高糖环境抑制 GDF11 基因转录、增加蛋白降解,以及氧化应激损伤 GDF11 分泌细胞等多个环节,最终导致血清 GDF11 含量不足,无法有效抵御 DR 的病理损伤^[15]。

TSP1 是一种多功能的细胞外基质糖蛋白,其核心功能之一是作为内源性血管生成抑制剂,通过与多种细胞表面受体相互作用,精细调控血管生成过程^[16]。在 DR 早期研究中观察到,视网膜局部缺氧、高糖等微环境变化可诱导视网膜色素上皮细胞、内皮细胞等增加 TSP1 分泌,这被认为是机体的一种代偿性反应,旨在抑制异常血管增生并维持血管稳态^[17]。此外,有研究证实,TSP1 通过结合整合素家族受体调节细胞黏附与迁移,影响细胞骨架重组和黏附动力学,进而参与视网膜微血管内皮细胞的损伤修复以及新生血管内皮细胞的募集过程^[18]。本研究发现,DR 患者血清 TSP1 水平显著高于对照组,且其浓度随病情从 NPDR 向 PDR 发展而持续升高。这一结果与 Li 等^[19]研究一致,即在 DR 病理进展过程中,TSP1 的表达调控出现失衡,呈现过表达现象。由此推测,过量的 TSP1 打破了血管生成与抑制的平衡,过度抑制血管生成导致视网膜微血管灌注不足,加剧缺血缺氧;同时,高水平的 TSP1 会扰乱细胞黏附与迁移信号,阻碍内皮细胞的正常修复与更新,从而加重微血管内皮功能障碍。但其具体参与机制

有待后续研究验证。

在 DR 发病机制中,微血管损伤起着核心枢纽作用,是引发一系列病理变化的关键起始点。而本研究通过 Pearson 相关性分析,发现血清 GDF11、TSP1 水平与微血管损伤指标之间存在关联。血清 GDF11 水平与 VEGF 水平呈负相关,这表明 GDF11 可能作为一种内源性的血管生成调节因子,抑制 VEGF 的活性,进而调控视网膜微血管的异常增生。而过往研究发现,VEGF 水平降低会引发糖尿病导致的伤口不愈合,而外源添加 GDF11 可刺激 VEGF 激活,促进新生血管形成,从而有助于伤口愈合^[20],这与本研究结果相反。推测 GDF11 在糖尿病不同并发症中的作用功能有所差异,在 DR 中,面对异常的血管生成刺激,GDF11 可能通过竞争性结合 VEGF 受体,抑制 VEGF 过度激活所引发的病理性新生血管形成,防止视网膜微血管结构紊乱与渗漏^[21]。但此推论有待后续研究证实。此外,GDF11 与 ECs 含量呈负相关以及与 EPCs 含量呈正相关,进一步凸显其在维护微血管内皮稳态中的关键作用。研究表明,循环 ECs 来源于受损血管的脱落,其水平升高直接反映血管内皮损伤程度,EPCs 作为血管修复的前体细胞,其数量减少提示血管再生能力下降^[22]。由此推测,当 GDF11 水平下降时,ECs 的过度增殖得不到有效遏制,同时 EPCs 的修复功能受损,致使微血管内皮完整性遭到破坏,加速 DR 的进展。与之相反,血清 TSP1 水平与 VEGF、ECs 含量呈正相关,与 EPCs 含量呈负相关,且其与 GDF11 水平存在明显负相关关系。这意味着 TSP1 在 DR 进程中扮演着促进微血管损伤的角色,它可能通过与 VEGF 共同作用,增强对内皮细胞的刺激,促使血管通透性增加、细胞外基质紊乱,同时抑制 EPCs 的归巢与分化,削弱血管修复能力^[13,18]。在临床中,DR 患者血清 TSP1 水平越高,往往伴随着更为严重的视网膜微血管渗漏与新生血管增生,为这一相关性提供了有力的现实依据^[17]。Logistic 回归分析显示,T2DM 病程、VEGF、TSP1 是 DR 发生的危险因素,GDF11 为保护因素,提示 T2DM 病程延长、VEGF、TSP1 升高以及 GDF11 水平降低,可能会增加 DR 发生率,密切监测 VEGF、GDF11、TSP1 水平,有利于预防 T2DM 病情进展及 DR 发生。

此外,本研究通过绘制 ROC 曲线发现,GDF11、TSP1 分别诊断 DR 病情的 AUC 分别为 0.819、0.822,均具有一定预测价值,且联合预测的 AUC 为 0.915,敏感性显著提高。这提示血清 GDF11、TSP1 可能是评估 DR 病情潜在标志物,具有一定临床价值。然而,本研究仍存在局限性:(1)GDF11 和 TSP1 参与多种生物学过程(如代谢调节、血管生成),其在 DR 中的特异性需更大样本验证;(2)讨论中提出的分子机制(如 GDF11 抑制 VEGF 通路)缺乏实验支持,未来需通过体外细胞模型或动物实验进一步验证;(3)横断面设计难以明确因果关系,后续将开展纵向队列研究及机制实验。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:杨帆论文选题与修改,初稿撰写;许颖、石文建、焦文叶、王冬梅文献检索,数据分析;李二军选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] 董青,刘博,鲍杏园,等.糖尿病视网膜病变患者血清中 SIRT1 和 Vasostatin-2 含量与病变的相关性分析. 国际眼科杂志, 2025, 25 (6):962-967.

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

[3] Li HB, Liu XY, Zhong H, et al. Research progress on the pathogenesis of diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*, 2023, 23(1):372-380.

[4] 王宗奎,张容,李长清.血液中的生长分化因子 11 在抗衰老领域的研究进展. 中国输血杂志, 2021, 34(9):1041-1046.

[5] 戴晶,王兴梅.血小板反应蛋白 1 及水通道蛋白 9 与急性缺血性脑卒中近期预后的关系. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(4):400-403.

[6] 王玉琴,曹少清,王张羽,等.腺相关病毒感染 GDF11 对 2 型糖尿病大鼠血管损伤的保护作用. 安徽医科大学学报, 2024, 59(5):826-833.

[7] Xia MC, Yuan YM, Fang D, et al. Blocking TSP1 ameliorates diabetes mellitus-induced erectile dysfunction by inhibiting the TGF- β /SMAD pathway. *World J Mens Health*, 2025, 43(3):580-594.

[8] 中华医学会眼科学分会眼底病学组,中国医师协会眼科医师分会眼底病学组.我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年). 中华眼底病杂志, 2023, 39(2):1-26.

[9] 周顺,王雁,冷静,等.糖尿病视网膜病变的蛋白质组学研究现状. 国际眼科杂志, 2025, 25(3):428-433.

[10] 李涛,侯义江,程杨阳,等.生长分化因子 11 对股动脉介入损伤术后小鼠血管的修复作用. 联勤军事医学, 2024, 38(2):95-98.

[11] 敬媛媛,胥勋梅,张陈珉,等.GDF11 生物学功能的研究进展. 中国医药科学, 2024, 14(8):49-52.

[12] Mei W, Zhu B, Shu Y, et al. GDF11 protects against glucotoxicity-induced mice retinal microvascular endothelial cell dysfunction and diabetic retinopathy disease. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 537:111422.

[13] 肖雯,田源,蒋宇,等.GDF11 调控 NF- κ B 通路影响巨噬细胞 M1 极化介导的炎症反应. 中国医科大学学报, 2024, 53(4):342-348,354.

[14] Wang YR, Sun X, Xie YM, et al. Panax notoginseng saponins alleviate diabetic retinopathy by inhibiting retinal inflammation: Association with the NF- κ B signaling pathway. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(1):117135.

[15] Shao YC, Li MM, Wang YY, et al. GDF11 mitigates high glucose-induced cardiomyocytes apoptosis by inhibiting the ALKBH5-FOXO₃-CDR1as/Hippo signaling pathway. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2024, 1871(5):119656.

[16] 李静娜,张斯淼,程丹,等.急性脑梗死中血小板反应蛋白 1 表达与血管生成因子的相关关系. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(5):438-441.

[17] Guo N, Yang LL, Wan XZ, et al. Relationship between elevated circulating thrombospondin - 1 levels and vascular complications in diabetes mellitus. *J Diabetes Invest*, 2024, 15(2):197-207.

[18] Xu LH, Zhang Y, Chen J, et al. Thrombospondin - 1: a key protein that induces fibrosis in diabetic complications. *J Diabetes Res*, 2020, 2020:8043135.

[19] Li YQ, Gong CM, Xu YF, et al. Genetic regulation of THBS1 methylation in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*, 2022, 13:991803.

[20] Zhang Y, Zhang YY, Pan ZW, et al. GDF11 promotes wound healing in diabetic mice *via* stimulating HIF - 1 α - VEGF/SDF - 1 α - mediated endothelial progenitor cell mobilization and neovascularization. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(5):999-1013.

[21] Boscia G, Bacherini D, Vujosevic S, et al. Long-term impact of diabetic retinopathy on response to anti-VEGF treatment in neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(10):6-13.

[22] 朱祥祥,陈震,饶卓群,等.老年糖尿病视网膜病变患者血清中 HIF - 1 α 、miR - 210 水平与微血管损伤的关系. 临床眼科杂志, 2020, 28(4):294-298.