

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.006

糖尿病专题

血清 Metrnl、GDF11 表达水平与糖尿病足感染患者下肢血管病变及预后的关系

王晨鸽, 王晓东, 骆玉明, 柴倩, 杨姣



基金项目: 陕西省科技计划项目(2021SF-437)

作者单位: 726000 陕西省商洛市中心医院内分泌科(王晨鸽、王晓东、柴倩、杨姣), 手足外科(骆玉明)

通信作者: 王晓东, E-mail: xiaodongw2008@163.com

【摘要】目的 探讨血清镍纹样蛋白(Metrnl)、生长分化因子 11(GDF11)表达水平与糖尿病足(DF)感染患者下肢血管病变(LEVD)及预后的关系。**方法** 选取 2022 年 1 月—2023 年 12 月商洛市中心医院内分泌科收治的 DF 感染患者 97 例为 DF 组, 单纯 2 型糖尿病(T2DM)患者 97 例为 T2DM 组。根据是否发生 LEVD 将 DF 感染患者分为 LEVD 亚组 73 例和非 LEVD 亚组 24 例; 随访 6 个月, 根据预后情况将 DF 感染患者(失访 2 例)分为预后不良亚组 30 例和预后良好亚组 65 例。另选取同期医院健康体检者 97 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 Metrnl、GDF11 水平; 多因素 Logistic 回归分析 DF 感染患者预后不良的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Metrnl、GDF11 水平对 DF 感染患者预后不良的预测价值。**结果** 血清 Metrnl、GDF11 水平比较, DF 组 < T2DM 组 < 健康对照组($F/P=2.058.898/ <0.001, 139.757/ <0.001$); LEVD 亚组 DF 患者血清 Metrnl、GDF11 水平低于非 LEVD 亚组($t/P=4.165/ <0.001, 6.469/ <0.001$); 随访 6 个月, 97 例 DF 感染患者随访期间失访 2 例, 预后不良发生率为 31.58% (30/95)。预后不良亚组 T2DM 病程、DF 病程、合并 LEVD 比例、HbA_{1c} 水平高于预后良好亚组, 血清 Metrnl、GDF11 水平低于预后良好亚组($t/P=6.603/ <0.001, 11.567/ <0.001, 5.410/0.020, 7.832/ <0.001, 3.891/ <0.001, 4.983/ <0.001$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 合并 LEVD、HbA_{1c} 水平高是 DF 感染患者预后不良的独立危险因素 [$OR(95\% CI)=2.297(1.145 \sim 4.599), 1.881(1.043 \sim 3.394)$], 血清 Metrnl、GDF11 水平高是其独立保护因素 [$OR(95\% CI)=0.656(0.488 \sim 0.882), 0.680(0.519 \sim 0.892)$]; 血清 Metrnl、GDF11 水平及二者联合预测 DF 感染患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.774、0.737、0.902, 二者联合的 AUC 大于单独预测($Z/P=2.239/0.002, 2.836/ <0.001$)。**结论** DF 感染患者血清 Metrnl、GDF11 水平降低, 且与 LEVD 发生有关, 联合检测血清 Metrnl、GDF11 水平对 DF 感染患者不良预后具有较高的预测价值。

【关键词】 糖尿病足; 下肢血管病变; 镍纹样蛋白; 生长分化因子 11; 预后; 相关性**【中图分类号】** R587.2**【文献标识码】** A

The relationship between serum Metrnl and GDF11 expression levels with lower extremity vascular disease and prognosis in patients with diabetic foot infection Wang Chengge*, Wang Xiaodong, Luo Yuming, Chai Qian, Yang Jiao.

* Department of Endocrinology, Shangluo Central Hospital, Shaanxi, Shangluo 726000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Science and Technology Program (2021SF-437)

Corresponding author: Wang Xiaodong, E-mail: xiaodongw2008@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum Meteorin-like protein (Metrnl) and growth differentiation factor 11 (GDF11) expression levels with lower extremity vascular disease (LEVD) and prognosis in patients with diabetic foot (DF) infection. **Methods** A total of 97 DF infection patients admitted to the Department of Endocrinology, Shangluo Central Hospital, from January 2022 to December 2023 were selected as the DF group, and 97 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) alone were selected as the T2DM group. DF infection patients were further divided into the LEVD subgroup ($n=73$) and the non-LEVD subgroup ($n=24$) based on the presence of LEVD. After a 6-month follow-up (with 2 lost to follow-up), DF infection patients were categorized into the poor prognosis subgroup ($n=30$) and the good prognosis subgroup ($n=65$). Additionally, 97 healthy individuals undergoing physical examinations during the same period were included as the healthy control group. Serum Metrnl and GDF11 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay

(ELISA). Multivariate logistic regression analysis was performed to identify factors influencing poor prognosis in DF infection patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the predictive value of serum Metrnl and GDF11 levels for poor prognosis in DF infection patients. **Results** Serum Metrnl and GDF11 levels followed the order: DF group < T2DM group < healthy control group ($F/P=2\ 058.898/<0.001$, $139.757/<0.001$). The LEVD subgroup exhibited lower serum Metrnl and GDF11 levels compared to the non-LEVD subgroup ($t/P=4.165/<0.001$, $6.469/<0.001$). After 6 months of follow-up (with 2 lost), the incidence of poor prognosis was 31.58% (30/95). The poor prognosis subgroup had longer T2DM and DF duration, higher proportions of LEVD, higher HbA_{1c} levels, and lower serum Metrnl and GDF11 levels compared to the good prognosis subgroup ($t/P=6.603/<0.001$, $11.567/<0.001$, $5.410/0.020$, $7.832/<0.001$, $3.891/<0.001$, $4.983/<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that LEVD and high HbA_{1c} levels were independent risk factors for poor prognosis [$OR(95\% CI)=2.297(1.145-4.599)$, $1.881(1.043-3.394)$], while high serum Metrnl and GDF11 levels were independent protective factors [$OR(95\% CI)=0.656(0.488-0.882)$, $0.680(0.519-0.892)$]. The area under the curve (AUC) for predicting poor prognosis using serum Metrnl, GDF11, and their combination was 0.774, 0.737, and 0.902, respectively. The combined AUC was significantly higher than individual predictions ($Z/P=2.239/0.002$, $2.836/<0.001$). **Conclusion** Serum Metrnl and GDF11 levels are decreased in DF infection patients and are associated with LEVD. Combined detection of serum Metrnl and GDF11 levels has high predictive value for poor prognosis in DF infection patients.

【Key words】 Diabetic foot; Lower extremity vascular disease; Meteorin-like protein; Growth differentiation factor 11; Prognosis; Correlation

糖尿病足 (diabetic foot, DF) 由持续性高血糖介导的内皮功能障碍和血管生成调节障碍导致, DF 感染可促进病情进展, 引发下肢血管病变 (lower extremity vascular disease, LEVD), LEVD 可导致下肢远端组织缺血、坏死, 延迟 DF 感染患者皮肤愈合时间, 增加皮肤破溃、感染和截肢风险^[1-2]。目前关于 LEVD 的发病机制尚不明确, 血管生成和血管内皮功能障碍可能与 LEVD 的发生发展有关^[3-4]。镍纹样蛋白 (meteorin-like protein, Metrnl) 是一种神经营养因子, 能刺激神经细胞分化, 可驱动损伤后血管生成并促进损伤组织修复, Metrnl 缺乏可导致胰岛素抵抗, 进而引发糖尿病, 且与糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病心肌病等糖尿病并发症的发生有关^[5-6]。生长分化因子 11 (growth differentiation factor 11, GDF11) 是转化生长因子- β 家族成员, 具有介导血管生成和神经发生的作用, GDF11 还可增加胰岛 β 细胞数量、改善胰岛 β 细胞功能, 且 GDF11 缺失与 2 型糖尿病患者并发视网膜病变有关^[7-9]。本研究拟分析血清 Metrnl、GDF11 水平与 DF 感染患者 LEVD 以及预后的关系, 旨在为临床病情评估和预后预测提供参考, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2023 年 12 月商洛市中心医院内分泌科收治的 DF 感染患者 97 例为 DF 组, 单纯 2 型糖尿病 (T2DM) 患者 97 例为 T2DM 组。DF 组: 男 60 例, 女 37 例, 年龄 45 ~ 79 (63.21 ± 11.60) 岁; T2DM 组: 男 55 例, 女 42 例, 年龄 44 ~ 78

(64.06 ± 12.17) 岁。另外选取同期医院健康体检者 97 例为健康对照组, 男 57 例, 女 40 例, 年龄 45 ~ 76 (62.98 ± 11.08) 岁。3 组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究获得商洛市中心医院伦理委员会批准 (LWLLSL2021-076), 受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合《中国糖尿病足防治指南 (2019 版) (II)》^[10] 中 DF 的诊断标准; ②年龄 > 18 岁; ③临床资料完整; ④依从性良好。(2) 排除标准: ①存在神经系统疾病; ②存在严重肝、肾功能不全, 心力衰竭; ③存在恶性肿瘤、其他部位感染; ④存在血管畸形、血管瘤、先天性血管发育不良等血管疾病; ⑤存在足部外伤史、烧伤史和手术史; ⑥ 1 型糖尿病; ⑦合并其他糖尿病并发症。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Metrnl、GDF11 水平检测: 于 DF 组、T2DM 组患者入组 24 h 内/健康对照组体检日采集肘静脉血 3 ml, 离心留取血清置于 -80°C 冰箱储存备用。应用酶联免疫吸附试验检测血清 Metrnl (试剂盒购自上海烜雅生物科技有限公司, 货号 XY2937A)、GDF11 (试剂盒购自上海臻科生物科技有限公司, 货号 ZK-3458) 水平。

1.3.2 LEVD 诊断标准: (1) 有下肢动脉狭窄或闭塞的临床表现; (2) 无论有无下肢不适症状, 静息踝臂指数 ≤ 0.90 ; (3) 运动时出现下肢不适症状且静息踝臂指数 ≤ 0.90 , 或影像学提示下肢血管存在狭窄^[10]。根据是否发生 LEVD 将 DF 感染患者分为 LEVD 亚组 73

例和非 LEVD 亚组 24 例。

1.3.3 随访及预后判定:DF 感染患者出院后通过电话或门诊复诊随访 6 个月,术后第 1、3、6 个月各随访 1 次,随访终点为术后 6 个月。预后评估:(1)愈合,长出新皮肤覆盖完全创面;(2)未愈合,创面仍存在溃疡或红斑;(3)截肢,包括踝关节及其以上、以下部位的截肢;(4)死亡。以愈合为预后良好,未愈合、截肢、死亡均定义为预后不良^[11]。97 例 DF 感染患者随访期间失访 2 例,根据不同预后情况分为预后良好亚组 65 例和预后不良亚组 30 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 29.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 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;多因素 Logistic 回归分析 DF 感染患者预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Metrnl、GDF11 水平对 DF 感染患者预后不良的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 Metrnl、GDF11 水平比较 血清 Metrnl、GDF11 水平比较,DF 组 < T2DM 组 < 健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组、T2DM 组、DF 组血清 Metrnl、GDF11 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum Metrnl and GDF11 levels among healthy control group, T2DM group and DF group

组 别	例数	Metrnl(ng/L)	GDF11(μg/L)
健康对照组	97	631.42 ± 72.98	0.32 ± 0.10
T2DM 组	97	386.49 ± 65.09	0.22 ± 0.06
DF 组	97	106.32 ± 13.95	0.15 ± 0.04
<i>F</i> 值		2058.898	139.757
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情 DF 感染患者血清 Metrnl、GDF11 水平比较 LEVD 亚组血清 Metrnl、GDF11 水平低于非 LEVD 亚组($P < 0.01$),见表 2。

2.3 不同预后 DF 感染患者临床/病理特征比较 随访 6 个月,95 例 DF 感染患者预后不良发生率为 31.58% (30/95)。预后不良亚组 T2DM 病程、DF 病程、合并 LEVD 比例、HbA_{1c}水平高于预后良好亚组,血清 Metrnl、GDF11 水平低于预后良好亚组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 DF 感染患者预后不良的影响因素 以 DF 感染患者预后为因变量(0 = 良

表 2 非 LEVD 亚组和 LEVD 亚组 DF 感染患者血清 Metrnl、GDF11 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum Metrnl and GDF11 levels between non-LEVD subgroup and LEVD subgroup in DF infection patients

组 别	例数	Metrnl(ng/L)	GDF11(μg/L)
非 LEVD 亚组	24	115.63 ± 15.71	0.18 ± 0.04
LEVD 亚组	73	103.26 ± 11.46	0.14 ± 0.02
<i>t</i> 值		4.165	6.469
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 3 预后良好亚组和预后不良亚组 DF 感染患者临床/病理特征比较

Tab. 3 Comparison of clinical/pathological characteristics between good prognosis subgroup and poor prognosis subgroup in DF infection patients

项 目	预后良好亚组 (<i>n</i> = 65)	预后不良亚组 (<i>n</i> = 30)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男 39(60.00)	19(63.33)	0.096	0.757
	女 26(40.00)	11(36.67)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.17 ± 11.87	62.91 ± 10.49	0.103	0.918
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.41 ± 2.30	22.65 ± 2.19	0.480	0.633
T2DM 病程($\bar{x} \pm s$, 年)	9.21 ± 2.08	12.35 ± 2.31	6.603	<0.001
DF 病程($\bar{x} \pm s$, 月)	1.75 ± 0.41	3.02 ± 0.65	11.567	<0.001
高血压[例(%)]	38(58.46)	19(63.33)	0.203	0.652
高脂血症[例(%)]	33(50.77)	16(53.33)	0.054	0.816
合并 LEVD[例(%)]	44(67.69)	27(90.00)	5.410	0.020
WBC($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)	9.67 ± 2.03	10.24 ± 2.13	1.253	0.214
HbA _{1c} ($\bar{x} \pm s$, %)	7.43 ± 1.02	9.32 ± 1.24	7.832	<0.001
FPG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	8.09 ± 1.53	8.12 ± 1.65	0.087	0.931
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.90 ± 0.49	4.95 ± 0.53	0.721	0.473
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.69 ± 0.35	1.72 ± 0.31	0.402	0.689
Metrnl($\bar{x} \pm s$, ng/L)	111.90 ± 13.14	101.31 ± 10.32	3.891	<0.001
GDF11($\bar{x} \pm s$, μg/L)	0.16 ± 0.03	0.13 ± 0.02	4.983	<0.001

好,1 = 不良),将表 3 中有差异项目作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:合并 LEVD、HbA_{1c}水平高是 DF 感染患者预后不良的独立危险因素,血清 Metrnl、GDF11 水平高是独立保护因素($P < 0.01$),见表 4。

2.5 血清 Metrnl、GDF11 水平对 DF 感染患者预后不良的预测价值 绘制血清 Metrnl、GDF11 水平及二者联合预测 DF 感染患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 Metrnl、GDF11 水平及二者联合预测 DF 感染患者预后不良的 AUC 分别为 0.774、0.737、0.902,二者联合预测的 AUC 大于单独预测($Z/P = 2.239/0.002, 2.836/ <0.001$),见表 5、图 1。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 DF 感染患者预后不良的影响因素

Tab. 4 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors for poor prognosis in DF infection patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
T2DM 病程长	0.153	0.130	1.385	0.425	1.165	0.903 ~ 1.504
DF 病程长	0.092	0.048	3.673	0.096	1.096	0.998 ~ 1.205
合并 LEVD	0.832	0.354	5.523	<0.001	2.297	1.145 ~ 4.599
HbA _{1c} 高	0.632	0.301	4.408	0.002	1.881	1.043 ~ 3.394
Metrn1 高	-0.421	0.151	7.773	<0.001	0.656	0.488 ~ 0.882
GDF11 高	-0.385	0.138	7.783	<0.001	0.680	0.519 ~ 0.892

表 5 血清 Metrn1、GDF11 水平对 DF 感染患者预后不良的预测价值

Tab. 5 Predictive value of serum Metrn1 and GDF11 levels for poor prognosis in DF infection patients

指 标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
Metrn1	106.02 ng/L	0.774	0.677 ~ 0.853	0.658	0.875	0.533
GDF11	0.14 μ g/L	0.737	0.637 ~ 0.822	0.740	0.708	0.448
二者联合		0.902	0.824 ~ 0.954	0.973	0.701	0.674

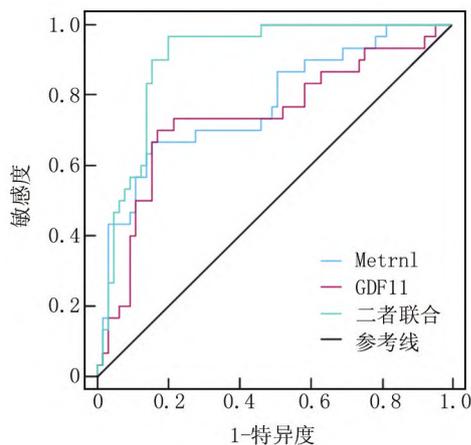


图 1 血清 Metrn1、GDF11 预测 DF 感染患者预后不良的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum Metrn1 and GDF11 for predicting poor prognosis in DF infection patients

3 讨论

DF 是糖尿病足部血管和神经病变,由代谢紊乱、高血糖等多种因素导致,表现为足部供血不足、感觉异常、溃烂、感染等,DF 病程长,难以治愈,截肢率和病死率高^[12]。高血糖通过促进动脉粥样硬化、增加血液黏滞度和血管阻力、促使微血栓形成等病理过程,引起毛细血管广泛性内皮细胞损伤和毛细血管基底膜增厚,导致微血管闭塞样改变和 LEVD 发生。LEVD 可引起组织缺血和缺氧,延迟 DF 溃疡的愈合,增加坏死和感

染风险,严重者需要接受截肢手术甚至发生死亡^[13]。因此有必要探寻 DF 感染患者 LEVD 及预后不良发生的相关标志物,以防止 LEVD 的发生并改善患者预后。

Metrn1 是一种具有多种生物活性的新型分泌蛋白,在神经系统组织、脂肪组织、基质细胞、黏膜组织、皮肤和活化的巨噬细胞等各种组织细胞中表达,可以增强白色脂肪褐变、提高胰岛素敏感性、调节脂质代谢和炎性反应,与代谢性疾病以及血管疾病密切相关^[14]。既往研究显示,糖尿病患者血清 Metrn1 水平显著低于健康对照者,与胰岛素抵抗,糖脂代谢紊乱有关^[15]。Metrn1 与糖尿病并发症也有关,已有报道显示,糖尿病周围神经病变患者血清 Metrn1 水平低于无周围神经病变的糖尿病患者^[16],糖尿病肾病患者血清 Metrn1 水平随着白蛋白尿水平的增高而降低^[17]。本研究发现,血清 Metrn1 水平降低与 LEVD 以及预后不良的发生有关。分析原因为 Metrn1 具有抗炎、稳定葡萄糖水平的作用,Metrn1 缺失可能加剧糖尿病患者葡萄糖耐量受损,血管内皮炎性反应和内皮功能受损,导致血管病变^[18]。Metrn1 参与神经元发育、维持和再生,促进创口组织的修复反应,有助于伤口快速愈合,Metrn1 缺乏还可抑制蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮合酶信号通路,介导内皮血管生成受损,延缓皮肤伤口愈合,增加创面不愈合并导致截肢和死亡风险^[19]。因此 Metrn1 水平降低提示 DF 感染患者 LEVD 和预后不良发生风险增加。

GDF11 在心脏、骨骼肌、神经系统、肾脏、胰腺和肠道等多组织中表达,能抑制前脂肪细胞分化和脂肪生成,降低血脂水平,并增强葡萄糖摄取,改善全身葡萄糖稳态和胰岛素抵抗^[20]。GDF11 通过激活蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Akt/mTOR) 通路诱导血管内皮生长因子的表达,促使血管生成,改善血管灌注,促进神经发生和受损组织修复^[21]。已有研究证实,GDF11 与多种糖尿病并发症有关,糖尿病心肌病小鼠心肌中 GDF11 的表达显著降低,GDF11 低表达加剧高血糖诱导的心肌细胞凋亡^[22]。GDF11 缺乏可能导致糖尿病小鼠神经炎性反应加剧和海马神经发生受损,与认知障碍和神经退化有关^[23]。本研究发现 GDF11 水平降低与 LEVD 以及预后不良有关。推测机制为 GDF11 通过激活转化生长因子- β /Smad2/3 和蛋白激酶 B/缺氧诱导因子 1 α 通路,增强内皮祖细胞的血管生成功能,增加受损肢体区域的血流量,改善糖尿病肢体缺血^[24],缓解 LEVD 病情。GDF11 还能通过激活缺氧诱导因子-1 α /血管内皮生长因子/基质细胞衍生生长因子-1 α 信号通路,刺激内皮祖细胞向受伤区

域动员、迁移和归巢,促进新生血管形成,从而增强皮肤组织的再生能力,有助于糖尿病伤口愈合^[25-27]。因此当 GDF11 缺乏时,血管生成能力降低,伤后愈合延缓,进而导致 DF 感染患者 LEVD 和预后不良发生风险增加。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,高 HbA_{1c} 与 DF 感染患者预后不良也有关,表明血糖控制不良可能加重 DF 进展,原因为持续高血糖可加重神经病变和微循环障碍,增加组织溃疡和感染风险,延迟创面愈合,增加不愈合、截肢甚至死亡风险^[28-31]。通过绘制 ROC 曲线发现,血清 Metrn1、GDF11 诊断 DF 感染患者发生 LEVD 以及预测 DF 感染患者不良预后均具有较高价值,联合检测的评估效能均较单一指标检测更佳,提示血清 Metrn1、GDF11 联合检测在预测 DF 感染患者 LEVD 发生和预后方面具有较高的价值。

4 结 论

综上所述,与健康体检者和单纯糖尿病患者相比,DF 感染患者血清 Metrn1、GDF11 水平均显著降低,低水平血清 Metrn1、GDF11 与 LEVD 以及预后不良的发生有关,联合检测血清 Metrn1、GDF11 可有效评估 LEVD 和预后不良的发生。本研究存在一定局限性:首先本研究为单中心研究,且随访时间较短,导致研究结果可能存在一定程度的偏倚;其次,影响 DF 感染患者预后的因素众多,有待后续纳入更为广泛的因素进行研究;最后,关于血清 Metrn1、GDF11 参与 DF 感染患者 LEVD 和预后不良发生的具体作用机制还需展开更进一步的研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王晨鸽:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;王晓东:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;骆玉明:进行统计学分析;柴倩、杨姝:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] 沙薇薇,邵燕,续琴,等.糖尿病足溃疡的危险因素探讨及亲水性纤维含银敷料促进患者伤口愈合的临床对照研究[J].现代生物医学进展,2022,22(11):2081-2085. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2022.11.015.
- [2] 寇谦,寇玉,周丹.糖尿病足感染患者下肢血管病变与免疫功能及营养状态的关系[J].海南医学,2023,34(20):2937-2940. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2023.20.011.
- [3] Du H, Li S, Lu J, et al. Single-cell RNA-seq and bulk-seq identify RAB17 as a potential regulator of angiogenesis by human dermal microvascular endothelial cells in diabetic foot ulcers[J]. Burns Trauma, 2023, 11(1):tkad020. DOI: 10.1093/burnst/tkad020.
- [4] Keykhaee M, Rahimifard M, Najafi A, et al. Alginate/gum arabic-based biomimetic hydrogel enriched with immobilized nerve growth factor and carnosine improves diabetic wound regeneration[J]. Car-

- bohydr Polym, 2023, 321(1):121179. DOI: 10.1016/j.carbpol.2023.121179.
- [5] Yao Z, Lin P, Wang C, et al. Administration of metrn1 delays the onset of diabetes in non-obese diabetic mice[J]. Endocr J, 2021, 68(2):179-188. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0351.
- [6] 胡梦琳,何煜焯.分泌蛋白 Metrn1 在糖尿病及其并发症中作用的研究进展[J].临床医学进展,2023,13(8):12795-12801. DOI:10.12677/ACM.2023.1381794.
- [7] Zhang Y, Wei Y, Liu D, et al. Role of growth differentiation factor 11 in development, physiology and disease[J]. Oncotarget, 2017, 8(46):81604-81616. DOI:10.18632/oncotarget.
- [8] Li H, Li Y, Xiang L, et al. GDF11 attenuates development of type 2 diabetes via improvement of islet β -cell function and survival[J]. Diabetes, 2017, 66(7):1914-1927. DOI: 10.2337/db17-0086.
- [9] Mei W, Zhu B, Shu Y, et al. GDF11 protects against glucotoxicity-induced mice retinal microvascular endothelial cell dysfunction and diabetic retinopathy disease[J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 537(1):111422. DOI: 10.1016/j.mce.2021.111422.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会,中华医学会感染病学分会,中华医学会组织修复与再生分会.中国糖尿病足防治指南(2019版)(II)[J].中华糖尿病杂志,2019,11(3):161-189. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.03.005.
- [11] Lee YN, Chang SO. Diabetic foot ulcer patients'uncertainty regarding their prognosis:A Q-methodological study[J]. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2019, 46(6):531-538. DOI: 10.1097/WON.0000000000000597.
- [12] 唐玉莉,王嘉熙,王雪鹰,等.脂蛋白 a、促甲状腺激素与糖尿病足相关性分析[J].锦州医科大学学报,2021,42(1):62-65. DOI:10.13847/j.cnki.lnmu.2021.01.014.
- [13] 陈云霞,苏俊平,刘海勇,等.血清 miR-27 与老年 2 型糖尿病下肢血管病变及 25(OH)D3 水平的关系[J].疑难病杂志,2020,19(1):30-35. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.01.008.
- [14] Miao ZW, Hu WJ, Li ZY, et al. Involvement of the secreted protein Metrn1 in human diseases[J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(12):1525-1530. DOI:10.1038/s41401-020-00529-9.
- [15] Timurkaan M, Timurkaan ES. Two important players for type 2 diabetes mellitus: Metrn1 and asprosin[J]. Clin Lab, 2022, 68(9):1801. DOI:10.7754/Clin. Lab. 2021.211015.
- [16] Yao C, Zhang H, Wang L, et al. Correlation of serum Meteorin-like (Metrn1) level with type 2 diabetic peripheral neuropathy[J]. BMC Endocr Disord, 2024, 24(1):83. DOI: 10.1186/s12902-024-01616-2.
- [17] Wang R, Hu D, Zhao X, et al. Correlation of serum meteorin-like concentrations with diabetic nephropathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 169(1):108443. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108443.
- [18] El-Ashrawy HM, Selim FO, Hosny TAM, et al. Association of low serum Meteorin like (Metrn1) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 150(1):57-63. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.02.026.

- [19] Xu TY, Qing SL, Zhao JX, et al. Metrn1 deficiency retards skin wound healing in mice by inhibiting AKT/eNOS signaling and angiogenesis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(9):1790-1800. DOI: 10.1038/s41401-023-01090-x.
- [20] Frohlich J, Kovacicovcova K, Raffaele M, et al. GDF11 inhibits adipogenesis and improves mature adipocytes metabolic function via WNT/ β -catenin and ALK5/SMAD2/3 pathways[J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(10):e13310. DOI: 10.1111/cpr.13310.
- [21] Zhu J, Zhang N, Zhao Y, et al. Deficiency of GDF-11 accelerates TAC-Induced heart failure by impairing cardiac angiogenesis[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2023, 8(6):617-635. DOI: 10.1016/j.jacbs.2022.11.004.
- [22] Shao Y, Li M, Wang Y, et al. GDF11 mitigates high glucose-induced cardiomyocytes apoptosis by inhibiting the ALKBH5-FOXO3-CDR1as/Hippo signaling pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, 1871(3):119656. DOI: 10.1016/j.bbamer.2023.119656.
- [23] Xing Y, Ma X, Zhai R, et al. GDF11 improves hippocampal neurogenesis and cognitive abilities in diabetic mice by reducing neural inflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 120(1):21-31. DOI: 10.1016/j.bbi.2024.05.024.
- [24] Zhang J, Li Y, Li H, et al. GDF11 improves angiogenic function of EPCs in diabetic limb ischemia[J]. *Diabetes*, 2018, 67(10):2084-2095. DOI: 10.2337/db17-1583.
- [25] 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[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(5):999-1013. DOI: 10.1038/s41401-022-01013-2.
- [26] 杜延芬, 马君, 吴燕林, 等. 度拉糖肽促进糖尿病足溃疡患者溃疡愈合的临床研究[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(7):735-739, 750. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.012.
- [27] 李秀贞, 王丛香, 王猛. 足浴联合低频脉冲治疗对糖尿病高危足病变患者足背动脉血流量的影响[J]. *河北中医*, 2024, 46(2):238-241. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2024.02.014.
- [28] 陈金逸, 邓启华, 陈宗存, 等. 糖尿病足溃疡患者近期预后的相关危险因素调查分析[J]. *中国卫生统计*, 2019, 36(2):216-217, 221. DOI: CNKI:SUN:ZGWT.0.2019-02-013.
- [29] 王翠敏, 李雪岩, 刘维伟, 等. 解毒洗剂滴灌联合负压封闭引流术治疗糖尿病足感染的临床研究[J]. *临床误诊误治*, 2024, 37(16):61-66. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2024.16.012.
- [30] 黄莹, 周敏. 循证护理模式对糖尿病足患者血糖水平、足部功能恢复及神经病变的影响[J]. *中国当代医药*, 2021, 28(16):265-267. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2021.16.075.
- [31] 谭小燕, 钟玫, 唐雪, 等. 糖尿病足的临床特点及危险因素分析[J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(5):453-457. DOI:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.05.18.

(收稿日期:2024-11-25)

(上接 406 页)

- [2] Zhao Z, Li Z, Du F, et al. Linking heat shock protein 70 and parkin in Parkinson's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(12):7044-7059. DOI: 10.1007/s12035-023-03481-x.
- [3] Sulzbacher MM, Ludwig MS, Heck TG. Oxidative stress and decreased tissue HSP70 are involved in the genesis of sepsis: HSP70 as a therapeutic target[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2020, 32(4):585-591. DOI:10.5935/0103-507X.20200084.
- [4] Shi J, Yu J, Zhang Y, et al. PI3K/Akt pathway-mediated HO-1 induction regulates mitochondrial quality control and attenuates endotoxin-induced acute lung injury[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(12):1795-1809. DOI: 10.1038/s41374-019-0286-x.
- [5] 邵强, 蔺增斌. 血清血红素加氧酶-1、毛细血管渗漏指数与脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者病情严重程度及预后的相关性研究[J]. *中国医刊*, 2022, 57(11):1269-1273. DOI:10.3969/j.issn.1008-1070.2022.11.030.
- [6] 高戈, 冯喆, 常志刚, 等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(8):501-505. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.08.016.
- [7] 马晓春. 欧洲危重病学会(2012)急性胃肠损伤共识解读[J]. *临床外科杂志*, 2013, 21(3):159-161. DOI:10.3969/j.issn.1005-6483.2013.03.003.
- [8] 倪银, 王金柱, 孙仁华, 等. 急性胃肠功能损伤分级指导下脓症患者早期肠内营养的效果及对近期预后的影响[J]. *浙江医学*, 2024, 46(17):1840-1845, 1860. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2024.46.17.2024-1053.
- [9] 曾浩, 倪海滨, 刘克琴. 中医外治法治疗脓毒症胃肠功能障碍研究进展[J]. *中国中医急症*, 2024, 33(3):550-552, 564. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.03.045.
- [10] 徐航, 茹凌, 陈海华, 等. 中医内外结合疗法治疗脓毒症胃肠功能障碍的临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(1):126-129. DOI:10.13192/j.issn.1000-1719.2024.01.033.
- [11] 许雅楠, 李立志, 石平, 等. 脓毒症患者血清 NRF2、HO-1 水平变化及对并发急性肾损伤的预测价值[J]. *中国血液净化*, 2023, 22(11):810-815. DOI:10.3969/j.issn.1671-4091.2023.11.003.
- [12] 刘海梅, 龙晓凤, 郑真真, 等. 血清 HSP70、sCD74 对脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征的预测价值[J]. *山东医药*, 2021, 61(22):14-17. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2021.22.004.
- [13] 杨海娜, 秦超, 叶艳. 热休克蛋白 70 和肠型脂肪酸结合蛋白在重症肺炎合并胃肠功能障碍患者血清中的表达及其意义[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2020, 41(3):490-494. DOI:10.14188/j.1671-8852.2018.1092.
- [14] 王慧娟, 张春芳, 王宜娜. 血清血红素加氧酶-1 水平与脓毒症继发急性呼吸窘迫综合征相关性研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(11):1832-1835. DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2021.11.004.
- [15] Liu M, Wen H, Zuo L, et al. Bryostatin-1 attenuates intestinal ischemia/reperfusion-induced intestinal barrier dysfunction, inflammation, and oxidative stress via activation of Nrf2/HO-1 signaling[J]. *FASEB J*, 2023, 37(6):e22948. DOI:10.1096/fj.202201540R.

(收稿日期:2024-11-15)