

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.003

糖尿病专题

# 血清 Sirt1、METTL3 水平与糖尿病足患者临床分级及预后的关系

丁杨 张晓莉 孙国斌 巩晶晶 刘金毅 李俊 李沛玲



基金项目: 宁夏回族自治区医疗卫生科技计划项目(2021-NW-111)

作者单位: 750004 银川, 宁夏回族自治区人民医院/宁夏医科大学附属自治区人民医院烧伤整形科

通信作者: 李沛玲, E-mail: 12605948@qq.com

**【摘要】** 目的 探讨血清沉默信息调节因子 1(Sirt1)、甲基转移酶样蛋白 3(METTL3) 水平与糖尿病足患者临床分级及预后的关系。方法 前瞻性选取 2023 年 1 月—2025 年 1 月宁夏回族自治区人民医院烧伤整形科收治的糖尿病足患者 206 例作为糖尿病足组, 糖尿病足患者根据临床 Wagner 分级分为 0 级(39 例)、1 级(36 例)、2 级(42 例)、3 级(51 例)、4 级(38 例), 根据 6 个月预后分为不良亚组(72 例)和良好亚组(134 例), 另按照 2:1 比例选取同期健康体检者 103 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 Sirt1、METTL3 水平; Spearman 相关分析糖尿病足患者血清 Sirt1、METTL3 水平与临床分级的相关性; 多因素 Logistic 回归分析糖尿病足患者预后不良的影响因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线评价血清 Sirt1、METTL3 水平对糖尿病足患者预后不良的预测效能。结果 糖尿病足组血清 Sirt1、METTL3 水平均低于健康对照组( $t/P = 12.188 / < 0.001, 14.765 / < 0.001$ ); 不同临床分级糖尿病足患者血清 Sirt1、METTL3 水平比较 4 级<3 级<2 级<1 级<0 级( $F/P = 377.595 / < 0.001, 440.059 / < 0.001$ ); 糖尿病足患者血清 Sirt1 与 METTL3 水平呈正相关( $r/P = 0.719 / < 0.001$ ), 两者与临床分级呈负相关( $r/P = -0.774 / < 0.001, -0.723 / < 0.001$ ); 多因素 Logistic 回归分析显示 糖尿病病程长、临床分级 4 级、HbA<sub>1c</sub> 高为糖尿病足患者预后不良的独立危险因素 [ $OR(95\% CI) = 1.259(1.062 \sim 1.492), 8.413(2.230 \sim 31.746), 2.549(1.443 \sim 4.502)$ ], Sirt1 高、METTL3 高为独立保护因素 [ $OR(95\% CI) = 0.598(0.472 \sim 0.757), 0.757(0.677 \sim 0.848)$ ]; 血清 Sirt1、METTL3 水平单独及二者联合预测糖尿病足患者预后不良的曲线下面积(AUC) 分别为 0.805、0.796、0.892, 二者联合优于各自单独预测效能( $Z/P = 3.594 / < 0.001, 3.580 / < 0.001$ )。结论 血清 Sirt1、METTL3 水平下降与糖尿病足患者病情加重及预后不良相关, 二者联合检测对糖尿病足患者预后的预测效能较高。

**【关键词】** 糖尿病足; 沉默信息调节因子 1; 甲基转移酶样蛋白 3; 临床分级; 预后; 相关性**【中图分类号】** R587.1; R587.2**【文献标识码】** A

**Serum Sirt1 and METTL3 levels in relation to clinical staging and prognosis of patients with diabetic foot** Ding Yang, Zhang Xiaoli, Sun Guobin, Gong Jingjing, Liu Jinyi, Li Jun, Li Peiling. Department of Burns and Plastic Surgery, The People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Ningxia, Yinchuan 750004, China

Funding program: Medical and Health Technology Program of Ningxia Hui Autonomous Region (2021-NW-111)

Corresponding author: Li Peiling, E-mail: 12605948@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between serum sirtuin 1 (Sirt1) and methyltransferase-like 3 (METTL3) levels and the clinical staging and prognosis of patients with diabetic foot (DF). **Methods** A total of 206 DF patients admitted to the Department of Burns and Plastic Surgery of Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital from January 2023 to January 2025 were prospectively selected as the DF group. Additionally, 103 healthy individuals during the same period were selected as the healthy control group in a 2:1 ratio. Serum levels of Sirt1 and METTL3 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. DF patients were classified into grades 0 ( $n = 39$ ), 1 ( $n = 36$ ), 2 ( $n = 42$ ), 3 ( $n = 51$ ), and 4 ( $n = 38$ ) based on clinical grading. Spearman correlation analysis was used to assess the correlation between serum Sirt1, METTL3 levels and clinical grade in DF patients. Based on 6-month prognosis, DF patients were divided into poor and good prognosis subgroups. Factors influencing prognosis and the predictive value of serum Sirt1 and METTL3 levels were analyzed. **Results** Compared with the control group, serum Sirt1 and METTL3 levels were significantly lower in the DF group ( $t = 12.188, 14.765$ , both  $P < 0.001$ ). Serum Sirt1 and METTL3 levels progressively decreased from grade 0 to grade 4 ( $F =$

1607.455, 2264.970, both  $P < 0.001$ ). In DF patients, serum Sirt1 was positively correlated with METTL3, while both were negatively correlated with clinical grade ( $r = 0.719, -0.774, -0.723$ , all  $P < 0.001$ ). The poor prognosis rate among the 206 DF patients was 34.95% (72/206). Prolonged duration of diabetes, clinical grade 4, and elevated glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) were identified as independent risk factors for poor prognosis in DF patients, while higher Sirt1 and higher METTL3 levels were independent protective factors [OR (95%CI) = 1.259 (1.062–1.492), 8.413 (2.230–31.746), 2.549 (1.443–4.502), 0.598 (0.472–0.757), 0.757 (0.677–0.848)]. The area under the ROC curve (AUC) for predicting poor prognosis in DF patients using serum Sirt1 level, METTL3 level, and their combination were 0.805, 0.796, and 0.892, respectively. The combined prediction of Sirt1 and METTL3 showed greater value for predicting poor prognosis in DF patients than either biomarker alone ( $Z = 3.594, 3.580$ , both  $P < 0.001$ ). **Conclusion** Decreased serum levels of Sirt1 and METTL3 are associated with increased clinical grade and poor prognosis in DF patients. The combination of serum Sirt1 and METTL3 levels demonstrates high efficacy in predicting prognosis.

**【Key words】** Diabetic foot; Sirtuin 1; Methyltransferase-like 3; Clinical staging; Prognosis; Correlation

糖尿病足是糖尿病最常见且最严重的慢性并发症之一,其中糖尿病足溃疡是导致非创伤性下肢截肢的主要原因<sup>[1-3]</sup>。炎症反应、氧化应激、血管内皮功能障碍等在糖尿病足发生发展中起重要作用<sup>[4-5]</sup>。沉默信息调节因子 1 (sirtuin1, Sirt1) 作为一种去乙酰化酶,具有抗炎、抗氧化和保护血管内皮等功能<sup>[6]</sup>。Huang 等<sup>[7]</sup>通过转录组分析发现 Sirt1 是糖尿病足溃疡的枢纽基因之一。甲基转移酶样蛋白 (methyltransferase-like, METTL) 3 是一种催化酶,能够通过调控多种基因参与组织修复过程<sup>[8]</sup>。有实验表明,上调 METTL3 可促进年龄相关糖尿病足溃疡大鼠的足部溃疡愈合<sup>[9]</sup>。然而,目前关于血清 Sirt1、METTL3 水平与糖尿病足患者临床分级及预后的关系,尚缺乏系统研究。鉴于此,本研究拟开展相关分析,以期对糖尿病足的风险评估及预后改善提供新的思路和依据,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 前瞻性选取 2023 年 1 月—2025 年 1 月宁夏回族自治区人民医院烧伤整形科收治的糖尿病足患者 206 例作为糖尿病足组,男 113 例,女 93 例,年龄 32~85 (55.86±8.07) 岁;糖尿病病程 3~18 (9.09±3.07) 年;吸烟史 97 例,饮酒史 77 例;糖尿病家族史 57 例;根据临床分级 (Wagner 分级)<sup>[10]</sup> 将糖尿病足患者分为 0 级 39 例,1 级 36 例,2 级 42 例,3 级 51 例,4 级 38 例。另按照 2:1 比例选取同期健康体检者 103 例为健康对照组,男 59 例,女 44 例,年龄 25~80 (55.11±7.32) 岁;吸烟史 48 例,饮酒史 39 例。2 组性别、年龄、烟酒嗜好比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准 (2023) NZR-057), 受试者和/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年龄 > 18 岁; ② 2 型糖尿病和糖尿病足符合相关诊断标准<sup>[10-11]</sup>; ③临

床资料完整; ④ Wagner 分级 0~4 级; ⑤ 单足发病。(2) 排除标准: ① 1 型糖尿病患者; ② 全身感染性疾病者; ③ 近 1 个月内使用免疫制剂或自身免疫性疾病患者; ④ 合并糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等其他糖尿病并发症者; ⑤ 处于截肢阶段 (Wagner 分级 5 级) 者; ⑥ 足部骨折或手术史者; ⑦ 血液系统疾病者; ⑧ 先天性下肢畸形或恶性肿瘤者。

## 1.3 观测指标与方法

**1.3.1 血清 Sirt1、METTL3 水平检测:** 于糖尿病足患者入院时及健康对照组体检时采集肘静脉血 3 ml,离心留取血清,采用酶联免疫吸附法检测 Sirt1 (武汉百意欣生物技术有限公司试剂盒,货号 TD711208)、METTL3 (常州颛天启生物医药有限公司试剂盒,货号 HTQ-ES-01239) 水平。

**1.3.2 预后及分组:** 糖尿病足患者入院后参照文献 [10] 治疗,并进行 6 个月门诊随访,随访截止时间为 2025 年 7 月。预后不良定义为溃疡面未愈合、截肢 (趾) 或死亡,良好预后定义为溃疡面愈合 (有结痂或脱落)<sup>[12]</sup>。根据 6 个月预后将糖尿病足患者分为不良亚组 72 例和良好亚组 134 例。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比 (%) 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合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  $F$  检验;Spearman 相关分析糖尿病足患者血清 Sirt1、METTL3 水平与临床分级的相关性;多因素 Logistic 回归分析糖尿病足患者预后不良的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 Sirt1、METTL3 水平对糖尿病足患者预后不良的预测效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2 组血清 Sirt1、METTL3 水平比较** 糖尿病足组

血清 Sirt1、METTL3 水平均低于健康对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ) 见表 1。

表 1 健康对照组与糖尿病足组血清 Sirt1、METTL3 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum Sirt1 and METTL3 levels between the healthy control group and the DF group

组别	例数	Sirt1( $\mu\text{g/L}$ )	METTL3( $\text{ng/L}$ )
健康对照组	103	15.53 $\pm$ 3.03	42.33 $\pm$ 6.55
糖尿病足组	206	11.36 $\pm$ 2.40	31.58 $\pm$ 5.76
<i>t</i> 值		12.188	14.765
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同临床分级糖尿病足患者血清 Sirt1、METTL3 水平比较 随着糖尿病足患者病情加重, 血清 Sirt1、METTL3 水平依次降低(4 级<3 级<2 级<1 级<0 级), 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ) 见表 2。

2.3 血清 Sirt1、METTL3 水平与临床分级的相关性 Spearman 相关性分析显示 糖尿病足患者血清 Sirt1 与 METTL3 水平呈正相关( $r/P = 0.719 / < 0.001$ ) 两者与临床分级呈负相关( $r/P = -0.774 / < 0.001$ 、 $-0.723 / < 0.001$ )。

表 2 不同临床分级糖尿病足患者血清 Sirt1、METTL3 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum Sirt1 and METTL3 levels in DF patients with different clinical grades

组别	例数	Sirt1( $\mu\text{g/L}$ )	METTL3( $\text{ng/L}$ )
0 级	39	14.85 $\pm$ 1.22	39.66 $\pm$ 2.09
1 级	36	12.70 $\pm$ 0.48	35.15 $\pm$ 0.88
2 级	42	11.69 $\pm$ 0.30	32.13 $\pm$ 0.84
3 级	51	10.18 $\pm$ 0.50	28.90 $\pm$ 1.46
4 级	38	7.97 $\pm$ 1.15	22.89 $\pm$ 2.45
<i>F</i> 值		377.595	440.059
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 不同预后糖尿病足患者临床资料及血清 Sirt1、METTL3 水平比较 随访 6 个月, 糖尿病足患者 206 例的预后不良率为 34.95%(72/206)。与良好亚组比较 不良亚组糖尿病病程长, 临床分级 4 级、合并脑血管疾病比例高, HbA<sub>1c</sub>、FPG 水平升高, Sirt1、METTL3 水平降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ) 见表 3。

2.5 多因素 Logistic 回归分析糖尿病足患者预后不良的影响因素 以糖尿病足患者预后不良为因变量, 以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 糖尿病病程长、临床分级 4 级、

表 3 良好亚组与不良亚组糖尿病足患者临床资料及血清 Sirt1、METTL3 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum Sirt1 and METTL3 levels between the poor prognosis subgroup and good prognosis subgroup in DF patients

项目	良好亚组( $n = 134$ )	不良亚组( $n = 72$ )	$\chi^2 / t$ 值	<i>P</i> 值	
性别[例(%) ]	男	75(55.97)	38(52.78)	0.193	0.661
	女	59(44.03)	34(47.22)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	55.33 $\pm$ 6.96	56.87 $\pm$ 9.82	1.310	0.192	
糖尿病病程( $\bar{x} \pm s$ , 年)	8.30 $\pm$ 2.76	10.59 $\pm$ 3.08	5.447	<0.001	
吸烟史[例(%) ]	60(44.78)	37(51.39)	0.822	0.365	
饮酒史[例(%) ]	44(32.84)	33(45.83)	3.380	0.066	
临床分级[例(%) ]	0~1 级	60(44.78)	15(20.83)	36.932	<0.001
	2~3 级	65(48.51)	28(38.89)		
	4 级	9(6.72)	29(40.28)		
糖尿病家族史[例(%) ]	33(24.63)	24(33.33)	1.774	0.183	
合并心血管疾病[例(%) ]	40(29.85)	29(40.28)	2.286	0.131	
合并脑血管疾病[例(%) ]	25(18.66)	24(33.33)	5.565	0.018	
收缩压( $\bar{x} \pm s$ mmHg)	127.70 $\pm$ 8.36	129.62 $\pm$ 7.93	1.592	0.113	
舒张压( $\bar{x} \pm s$ mmHg)	85.98 $\pm$ 4.57	86.62 $\pm$ 4.42	0.970	0.333	
HbA <sub>1c</sub> ( $\bar{x} \pm s$ %)	7.71 $\pm$ 0.99	8.56 $\pm$ 1.00	5.824	<0.001	
FPG( $\bar{x} \pm s$ mmol/L)	8.54 $\pm$ 1.58	9.20 $\pm$ 0.98	3.666	<0.001	
TC( $\bar{x} \pm s$ mmol/L)	4.95 $\pm$ 0.35	5.03 $\pm$ 0.65	0.917	0.362	
TG( $\bar{x} \pm s$ mmol/L)	1.76 $\pm$ 0.30	1.80 $\pm$ 0.30	0.886	0.377	
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ mmol/L)	1.09 $\pm$ 0.13	1.07 $\pm$ 0.16	0.958	0.339	
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ mmol/L)	2.88 $\pm$ 0.44	3.03 $\pm$ 0.58	1.792	0.076	
Sirt1( $\bar{x} \pm s$ $\mu\text{g/L}$ )	12.20 $\pm$ 2.09	9.75 $\pm$ 2.11	7.983	<0.001	
METTL3( $\bar{x} \pm s$ $\mu\text{g/L}$ )	33.61 $\pm$ 5.19	27.71 $\pm$ 4.74	7.989	<0.001	

HbA<sub>1c</sub> 高为糖尿病足患者预后不良的独立危险因素, Sirt1 高、METTL3 高为独立保护因素 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析糖尿病足患者预后不良的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in patients with DF

变 量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	1.600	3.643	0.193	0.661	4.952	—
糖尿病病程长	0.230	0.087	7.055	0.008	1.259	1.062~1.492
临床分级 4 级	2.130	0.678	9.881	0.002	8.413	2.230~31.746
合并脑血管疾病	0.270	0.181	2.220	0.136	1.310	0.918~1.870
HbA <sub>1c</sub> 高	0.936	0.290	10.398	0.001	2.549	1.443~4.502
FPG 高	0.200	0.217	0.852	0.356	1.222	0.799~1.868
Sirt1 高	-0.515	0.121	18.206	<0.001	0.598	0.472~0.757
METTL3 高	-0.278	0.058	23.323	<0.001	0.757	0.677~0.848

2.6 血清 Sirt1、METTL3 水平对糖尿病足患者预后不良的预测效能 绘制血清 Sirt1、METTL3 水平预测糖尿病足患者预后不良的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC) 结果显示: 血清 Sirt1、METTL3 水平单独及二者联合预测糖尿病足患者预后不良的 AUC 分别为 0.805、0.796、0.892, 二者联合优于各自单独预测效能 ( $Z/P = 3.594 / < 0.001, 3.580 / < 0.001$ ) 见表 5、图 1。

表 5 血清 Sirt1、METTL3 水平对糖尿病足患者预后不良的预测效能

Tab.5 Predictive value of serum Sirt1 and METTL3 levels for poor prognosis in patients with DF

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Sirt1	10.33 $\mu\text{g/L}$	0.805	0.744~0.856	0.662	0.830	0.492
METTL3	29.82 $\text{ng/L}$	0.796	0.734~0.848	0.930	0.519	0.449
二者联合		0.892	0.841~0.931	0.887	0.785	0.672

### 3 讨论

糖尿病足是糖尿病患者因长期血糖控制不良引起的周围神经病变和下肢血管病变, 糖尿病足发生后即使轻微外伤或感染也可诱发溃疡形成或加重, 最终导致全足坏疽而需截肢或趾治疗<sup>[10-11]</sup>。尽管当前抗感染治疗、血糖管理、血运重建及负压封闭引流等治疗手段不断发展和改进, 但仍有部分糖尿病足患者因创面难以愈合, 甚至进展至截肢或死亡<sup>[12-13]</sup>。本研究中糖尿病足患者预后不良率为 34.95%, 与李文鹏等<sup>[14]</sup>报道的 34.57% 相近, 也反映出糖尿病足患者预后较差。早期评估糖尿病足患者的临床分级和预后, 对制定个

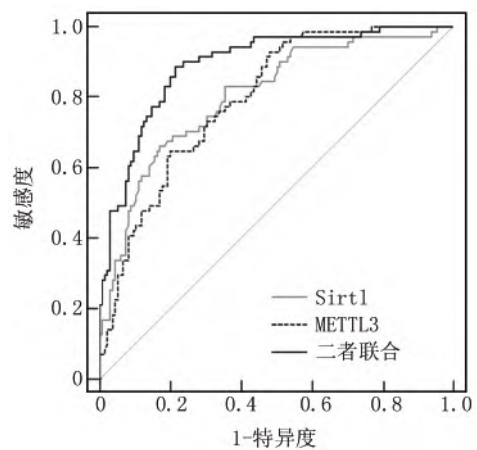


图 1 血清 Sirt1、METTL3 水平预测糖尿病足患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting poor prognosis in DF patients using serum Sirt1 and METTL3 levels

体化治疗方案和改善预后的意义重大。

长期高血糖状态可引起糖基化终产物产生, 进而激活炎症反应和释放大量活性氧, 炎症反应和氧化应激能损伤血管内皮, 导致微循环障碍和局部缺血缺氧而引起糖尿病足, 同时血管内皮损伤还会阻碍创面愈合, 进一步促进糖尿病足病变进展, 增加截肢及预后不良的风险<sup>[14]</sup>。Sirt1 是广泛表达于多种组织和细胞中的一种去乙酰化酶, 在维持细胞稳态和代谢平衡中发挥重要作用, 同时能通过乙酰化调节相关信号通路, 发挥抗炎、抗氧化、改善血管内皮功能等多重保护作用<sup>[15]</sup>。既往研究表明, 2 型糖尿病大鼠 Sirt1 失活, 上调 Sirt1 能通过减轻胰岛细胞线粒体功能障碍, 改善大鼠胰岛素抵抗、血糖水平和高胰高血糖素血症<sup>[16]</sup>。激活 Sirt1 信号能通过自噬减少创面组织炎症反应, 改善糖尿病足大鼠创面组织损伤<sup>[17]</sup>。同时有研究指出, 血清 Sirt1 水平下降与糖尿病相关神经病变患者炎症反应和氧化应激过度激活有关<sup>[18]</sup>。但关于血清 Sirt1 水平对糖尿病足患者的临床意义尚未可知。本研究发现, 糖尿病足患者血清 Sirt1 水平降低, 且随着临床分级增加而降低, 血清 Sirt1 水平升高是预后不良的保护因素。其作用机制可能涉及以下多方面: 首先, Sirt1 能通过改善胰岛细胞功能抑制胰岛素抵抗, 从而减轻持续高血糖对血管内皮及外周神经的损害, 促进神经轴突再生和神经传导功能恢复, 改善糖尿病足进展及患者预后<sup>[16, 19]</sup>。其次, Sirt1 通过去乙酰化抑制核因子- $\kappa\text{B}$  炎症信号通路, 并激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 抗氧化信号通路, 缓解炎症反应、氧化应激及铁死亡(脂质过氧化)对血管内皮的损伤, 改善

局部组织修复环境,从而改善糖尿病足患者临床分级及预后<sup>[20-21]</sup>。同时在血管内皮保护方面,Sirt1 可去乙酰化并激活内皮型一氧化氮合酶,增加一氧化氮生成来改善血管舒张功能和微循环灌注,增强创面供血供氧,有利于组织修复和新生血管生成,从而降低糖尿病足患者临床分级及预后不良风险<sup>[22]</sup>。

METTL3 是 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 甲基转移酶复合物的核心催化亚基,能与 METTL14 和肾母细胞瘤 1 关联蛋白等相互作用形成 m6A 修饰,对靶 mRNA 添加 m6A 甲基化修饰来影响 mRNA 剪接、稳定性和翻译效率,从而参与炎症反应、血管生成、细胞凋亡等多种病理生理过程<sup>[8]</sup>。研究表明,METTL3 介导的 m6A 甲基化修饰能改善糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞功能和葡萄糖代谢。实验显示,METTL3 能通过在内皮-间质转化相关基因 mRNA 上添加 m6A 甲基化修饰,抑制高糖环境下炎症反应对血管内皮的损伤,从而改善 2 型糖尿病血管病变<sup>[23]</sup>。但关于血清 METTL3 水平对糖尿病足患者的临床意义尚未可知。本研究发现,糖尿病足患者血清 METTL3 水平降低,且随着临床分级增加而降低,血清 METTL3 水平升高是预后不良风险的保护因素。其机制可能为,METTL3 介导的胰岛  $\beta$  细胞功能和葡萄糖代谢改善有助于缓解高血糖对血管内皮和神经的损伤,从而改善糖尿病足患者预后<sup>[23]</sup>。同时,METTL3 能通过 m6A 修饰调控早期生长反应 1 等内皮-间质转化基因表达,维持内皮细胞稳态,并通过 m6A 修饰调控血管内皮生长因子-C 等血管因子,促进内皮细胞增殖、迁移及新生血管生成,改善创面血流灌注和组织修复微环境,从而降低糖尿病足患者临床分级及预后不良风险<sup>[24-25]</sup>。最后,MALAT1 可激活表皮生长因子受体/丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(EGFR/MAPK/ERK)信号通路,增强角质形成细胞的增殖、迁移能力并抑制细胞凋亡,促进糖尿病足患者创面愈合,从而改善预后<sup>[26]</sup>。

本研究还发现,糖尿病足患者血清 Sirt1 与 METTL3 水平呈正相关,提示二者可能同时影响糖尿病足患者临床分级及预后。Liu 等<sup>[27]</sup>也指出,METTL3 能通过促进 Sirt1 的 m6A 甲基化修饰,增强 Sirt1 稳定性及表达,从而改善糖尿病足患者细胞功能和创面愈合,进一步佐证了本研究结果。本研究结果显示,糖尿病病程延长和 HbA<sub>1c</sub> 升高也是糖尿病足患者预后不良的独立危险因素。糖尿病病程延长反映糖尿病足患者血管受到更长时间的高血糖损伤,大量毒性物质积累可降低组织愈合能力。HbA<sub>1c</sub> 升高也反映患者长期血

糖控制不佳,更容易引起创面感染、坏死及溃疡面积扩大,因此预后更差<sup>[28-30]</sup>。本研究 ROC 曲线结果表明,血清 Sirt1、METTL3 水平可能成为糖尿病足患者预后预测指标,且血清 Sirt1、METTL3 水平联合检测对预后具备更高的预测效能,有助于指导临床决策。

#### 4 结 论

糖尿病足患者血清 Sirt1、METTL3 水平均低于健康人群,且随临床分级升高呈进行性下降,提示二者可能参与糖尿病足发生、发展及病情加重过程。进一步分析显示,血清 Sirt1、METTL3 水平升高均为糖尿病足患者预后不良的独立保护因素,其降低与不良结局发生风险显著增加相关。ROC 曲线分析表明,二者联合预测糖尿病足患者预后不良的效能优于单一指标,具有较好的临床预测价值。综上所述,血清 Sirt1、METTL3 可作为评估糖尿病足病情严重程度及预后风险的潜在生物标志物,有助于早期识别高风险患者并指导个体化治疗决策。但本次为单中心研究,样本量相对有限,且仅检测入院时单次指标水平,未能反映其动态变化。未来仍需开展多中心、大样本、纵向随访研究,并结合其他炎症反应及代谢相关指标进行综合评估,以进一步验证其临床应用价值并完善糖尿病足风险分层体系。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

丁杨、张晓莉:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;孙国斌、李沛玲:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;巩晶晶:课题设计,论文撰写;刘金毅:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;李俊:进行统计学分析

#### 参考文献

- [1] 中国医疗保健国际交流促进会外周血管医学分会,首都医科大学下肢动脉硬化闭塞症临床诊疗与研究,北京华炎血管疾病诊疗产业技术创新战略联盟,等.中国糖尿病足诊治指南[J].中国临床医生杂志,2024,52(11):1287-1296. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2024.11.007.
- [2] Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update) [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2024, 40(3): e3657. DOI: 10.1002/dmrr.3657.
- [3] Lauri C, Noriega-Gilvarez E, Chakravartty RM, et al. Diagnostic imaging of the diabetic foot: An EANM evidence-based guidance [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 51(8): 2229-2246. DOI: 10.1007/s00259-024-06693-y.
- [4] Dawi J, Tumanyan K, Tomas K, et al. Diabetic foot ulcers: Pathophysiology, immune dysregulation, and emerging therapeutic strategies [J]. Biomedicines, 2025, 13(5): 1076. DOI: 10.3390/biomedicines13051076.
- [5] Xu H, Yang J, Wei Z, et al. Oxidative stress in vascular surgical

- diseases: Mechanisms , impacts and therapeutic perspectives [J]. *Front Pharmacol* , 2025 , 16: 1527684. DOI: 10. 3389/fphar. 2025.1527684.
- [6] Lu C , Zhao H , Liu Y , et al. Novel role of the SIRT1 in endocrine and metabolic diseases [J]. *Int J Biol Sci* ,2023 ,19( 2) : 484-501. DOI: 10.7150/ijbs.78654.
- [7] Huang Y , Wang D , Zhang W , et al. Identification of hub genes and pathways associated with cellular senescence in diabetic foot ulcers via comprehensive transcriptome analysis [J]. *J Cell Mol Med* , 2024 , 28( 1) : e18043. DOI: 10.1111/jcmm.18043.
- [8] Song B , Zeng Y , Cao Y , et al. Emerging role of METTL3 in inflammatory diseases: Mechanisms and therapeutic applications [J]. *Front Immunol* , 2023 ,14: 1221609. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1221609.
- [9] Shi R , Chen C , Zhao S , et al. Stem cell therapy with CRISPR/ Cas9-mediated MALAT1 delivery modulates miR-142 and rescues wound healing in rats with age-associated diabetic foot ulcers [J]. *Arch Gerontol Geriatr* ,2024 ,118: 105283. DOI: 10.1016/j.archger. 2023.105283.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会糖尿病足与周围血管病学组.中国糖尿病足诊治临床路径(2023 版) [J]. *中华内分泌代谢杂志* , 2023 , 39 ( 2) : 93-102. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20221014-00583.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. *中华内分泌代谢杂志* ,2021 ,37( 4) : 311-398. DOI: 10. 3760/cma.j.cn311282-20210304-00142.
- [12] 王嘉 ,朱志国 ,秦凤玲.糖尿病足患者血清 PIGF ,TREM1 水平检测与临床分级和预后的相关性分析 [J]. *现代检验医学杂志* , 2025 ,40 ( 1) : 163-168. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7414. 2025. 01.031.
- [13] 中华医学会内分泌学分会 ,中国内分泌代谢病专科联盟.糖尿病足溃疡创面治疗专家共识(2024) [J]. *中华内分泌代谢杂志* , 2024 , 40 ( 7) : 565-569. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20240625-00281.
- [14] 李文鹏 ,肖涌 ,张海强.PAR、FAR 及 SIRT1 与糖尿病足溃疡患者病情严重程度和预后的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志* ,2025 ,17 ( 6) : 1162-1165. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2025.06.050.
- [15] Zhou R , Barnes K , Gibson S , et al. Dual-edged role of SIRT1 in energy metabolism and cardiovascular disease [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* , 2024 ,327( 5) : H1162-H1173. DOI: 10.1152/ajpheart. 00001.2024.
- [16] Song J , Wang L , Wang L , et al. Mesenchymal stromal cells ameliorate mitochondrial dysfunction in  $\alpha$  cells and hyperglucagonemia in type 2 diabetes via SIRT1/FoxO3a signaling [J]. *Stem Cells Transl Med* , 2024 ,13( 8) : 776-790. DOI: 10.1093/stcltm/szae038.
- [17] 蔡新伦 ,朱燕 ,李军 ,等.基于 SIRT1 介导的自噬探讨芪龙愈疮膏对糖尿病足大鼠模型创面修复的作用 [J]. *河北医学* ,2025 ,31 ( 6) : 934-940. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2025.06.11.
- [18] 关晓燕 ,王丽娟 ,宁聪华 ,等.血清 Sirt1、Sestrin2 与 2 型糖尿病并发糖尿病周围神经病变患者的关系研究 [J]. *国际检验医学杂志* ,2023 ,44( 18) : 2192-2197. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130. 2023.18.004.
- [19] Yang J , Wei Y , Zhao T , et al. Magnolol effectively ameliorates diabetic peripheral neuropathy in mice [J]. *Phytomedicine* , 2022 ,107: 154434. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154434.
- [20] Liu Q , Zhang J , Bai J , et al. USP28 participates in high glucose-mediated endothelial dysfunction via deubiquitinating SIRT1 protein in diabetic foot ulcers [J]. *J Orthop Surg Res* ,2025 ,20( 1) : 831. DOI: 10.1186/s13018-025-06244-7.
- [21] Xu JW , Xu X , Ling Y , et al. Vincamine as an agonist of G-protein-coupled receptor 40 effectively ameliorates diabetic peripheral neuropathy in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin* , 2023 ,44( 12) : 2388-2403. DOI: 10.1038/s41401-023-01135-1.
- [22] Huang L , Cai HA , Zhang MS , et al. Ginsenoside Rg1 promoted the wound healing in diabetic foot ulcers via miR-489-3p/Sirt1 axis [J]. *J Pharmacol Sci* ,2022 ,149( 3) : 173. DOI: 10.1016/j.jpsh.2022. 03.006.
- [23] Wang Y , Zhang K , Zhang X , et al. METTL3-mediated m6A methylation: implications for diabetes pathogenesis and therapeutic potential [J]. *Mol Biol Rep* ,2025 ,52( 1) : 923. DOI: 10.1007/s11033-025-11040-x.
- [24] Tao M , Shan L , Zhang W , et al. METTL3-mediated m6A modification of EGR1 mRNA promotes T2DM vasculopathy [J]. *Cell Signal* , 2025 ,127: 111564. DOI: 10.1016/j.cellsig.2024.111564.
- [25] Zhou J , Wei T , He Z. ADSCs enhance VEGFR3-mediated lymphangiogenesis via METTL3-mediated VEGF-C m6A modification to improve wound healing of diabetic foot ulcers [J]. *Mol Med* , 2021 , 27 ( 1) : 146. DOI: 10.1186/s10020-021-00406-z.
- [26] Peng J , Zhu H , Ruan B , et al. miR-155 promotes m6A modification of SOX2 mRNA through targeted regulation of HIF-1 $\alpha$  and delays wound healing in diabetic foot ulcer in vitro models [J]. *J Diabetes Investig* , 2025 ,16( 1) : 60-71. DOI: 10.1111/jdi.14327.
- [27] Liu Y , Zheng H , Zhang J. Astragaloside IV alleviates diabetic foot ulcers by promoting the METTL3-mediated m6A modification of SIRT1 [J]. *Diabet Med* ,2025 ,42( 9) : e70087. DOI: 10.1111/dme.70087.
- [28] 王晨鸽 ,王晓东 ,骆玉明 ,等.血清 Metml、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 [J]. *疑难病杂志* , 2025 ,24 ( 4) : 412-417. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2025. 04.006.
- [29] 毛森森 ,张建萌 ,杨少玲 ,等.糖尿病足创面多重耐药微生物感染的危险因素 Meta 分析 [J]. *临床误诊误治* ,2025 ,38( 9) : 53-60. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2025.09.009.
- [30] 彭英 ,郑海兰 ,祁明霞 ,等.随机森林和决策树模型在糖尿病足患者预后不良风险预测中的效能比较 [J]. *中国临床研究* , 2025 ,38 ( 4) : 524-528. DOI: 10.13429/j.cnki.ejcr.2025.04.007.

( 收稿日期: 2025-10-25)