

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.002

糖尿病专题

血清 AG、GPIHBP1 水平对糖尿病视网膜病变诊断及病情评估的价值

刘彦君,马东辉,张亚萍,何晓一,赵换牢



基金项目: 陕西省科技计划项目(2021SF-309)

作者单位: 721000 陕西宝鸡 联勤保障部队第九八七医院内分泌科

通信作者: 马东辉 ,E-mail: 810777020@qq.com

【摘要】 目的 探讨血清酰基化胃饥饿素(AG)、糖基化磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白1(GPIHBP1)水平对糖尿病视网膜病变(DR)及增生型糖尿病视网膜病变(PDR)的评估效能。方法 选取2022年1月—2025年2月联勤保障部队第九八七医院内分泌科收治的2型糖尿病(T2DM)患者338例为T2DM组,根据DR发生发展情况将T2DM患者分为PDR亚组(62例)、非PDR(NPDR)亚组(73例)、非DR(NDR)亚组(203例),另选取同期医院健康体检者60例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清AG、GPIHBP1水平;多因素Logistic回归分析T2DM患者DR及PDR发生发展的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清AG、GPIHBP1水平对T2DM患者DR及PDR的诊断效能。结果 与健康对照组比较,T2DM组血清AG水平降低、GPIHBP1水平升高($t/P=9.398/ < 0.001, 12.221/ < 0.001$);随着病情加重,NDR亚组、NPDR亚组、PDR亚组血清AG水平依次降低,GPIHBP1水平依次升高($F/P=58.552/ < 0.001, 75.813/ < 0.001$);多因素Logistic回归分析显示,T2DM病程长、HbA_{1c}高、GPIHBP1高为T2DM患者DR、PDR发生发展的独立危险因素[DR: $OR(95\%CI)=1.902(1.482\sim 2.442), 6.111(1.790\sim 20.861), 1.010(1.004\sim 1.016)$;PDR: $OR(95\%CI)=1.741(1.361\sim 2.228), 2.842(1.012\sim 7.979), 1.007(1.002\sim 1.012)$],AG高为独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.962(0.929\sim 0.996), 0.965(0.936\sim 0.995)$];血清AG、GPIHBP1水平单独及二者联合诊断DR的AUC为0.790、0.816、0.897,二者联合优于各自单独诊断效能($Z/P=5.442/ < 0.001, 4.779/ < 0.001$);血清AG、GPIHBP1水平单独及二者联合诊断PDR的AUC为0.784、0.796、0.865,二者联合优于各自单独诊断效能($Z/P=3.945/ < 0.001, 3.200/ < 0.001$)。结论 T2DM患者血清AG水平降低、GPIHBP1水平升高与DR发生发展密切相关,血清AG、GPIHBP1水平联合检测对DR发生发展具有较高的诊断效能。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 酰基化胃饥饿素; 糖基化磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白1; 评估效能

【中图分类号】 R587.2; R774.1 **【文献标识码】** A

The value of serum AG and GPIHBP1 levels in the diagnosis and evaluation of diabetic retinopathy Liu Yanjun, Ma Donghui, Zhang Yaping, He Xiaoyi, Zhao Huanlao. Department of Endocrinology, 987th Hospital of Joint Logistics Support Force, Shaanxi Baoji 721000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Science and Technology Plan Project (2021SF-309)

Corresponding author: Ma Donghui, E-mail: 810777020@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of serum acylated ghrelin (AG) and glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 (GPIHBP1) levels in the evaluation of diabetic retinopathy (DR) and proliferative DR (PDR). **Methods** A total of 338 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted to the Department of Endocrinology, 987th Hospital of Joint Logistics Support Force from January 2022 to February 2025 were selected as the T2DM group, and 60 healthy individuals during the same period were selected as the control group. Based on the occurrence and development of DR, T2DM patients were divided into a PDR subgroup (62 cases), a non-proliferative DR (NPDR) subgroup (73 cases), and a non-DR (NDR) subgroup (203 cases). Serum AG and GPIHBP1 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the relationship between serum AG and GPIHBP1 levels and the occurrence and development of DR and PDR. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the efficacy of serum AG and GPIHBP1 levels in the assessment of DR and PDR. **Results** Compared with the control group, serum AG levels were lower and GPIHBP1 levels were higher in the T2DM group

($t/P = -9.398 / < 0.001, 12.221 / < 0.001$). Serum AG levels decreased sequentially, and GPIHBP1 levels increased sequentially, across the NDR, NPDR, and PDR subgroups ($F/P = 58.552 / < 0.001, 75.813 / < 0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that a longer duration of T2DM, higher glycosylated hemoglobin, and higher GPIHBP1 levels were independent risk factors for the occurrence and development of DR and PDR [$OR (95\%CI) = 1.902 (1.482-2.442), 1.741 (1.361-2.228), 6.111 (1.790-20.861), 2.842 (1.012-7.979), 1.010 (1.004-1.016), 1.007 (1.002-1.012)$], while higher AG levels were an independent protective factor [$OR (95\%CI) = 0.962 (0.929-0.996), 0.965 (0.936-0.995)$]. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for serum AG, GPIHBP1 levels, and their combination in evaluating DR were 0.790, 0.816, and 0.897, respectively. The combined evaluation was superior to either marker alone ($Z/P = 5.442 / < 0.001, 4.779 / < 0.001$). The AUC for serum AG, GPIHBP1 levels, and their combination in evaluating PDR were 0.784, 0.796, and 0.865, respectively. The combined evaluation was superior to either marker alone ($Z/P = 3.945 / < 0.001, 3.200 / 0.001$). **Conclusion** Decreased serum AG levels and increased GPIHBP1 levels are closely associated with the occurrence and development of DR. The combination of serum AG and GPIHBP1 levels has high efficacy in evaluating the occurrence and development of DR.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Acylated ghrelin; Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1; Evaluation efficacy

糖尿病是以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,其中超过 90% 为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) [1-2]。糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是 T2DM 患者主要的微血管并发症,其中增生型糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 所致的视力损害已成为低视力、致盲的重要病因 [3-4]。因此,及时评估 DR 及其进展尤为重要。DR 发生发展涉及炎症反应、氧化应激、血管内皮损伤、脂质代谢紊乱等多个关键病理环节 [5]。酰基化胃饥饿素 (acylated ghrelin, AG) 为胃饥饿素的一种形式,具有抗炎、抗氧化和血管内皮保护作用 [6]。Li 等 [7] 报道, T2DM 患者血清 AG 水平降低,并与血糖控制不良密切相关。糖基化磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1 (glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1, GPIHBP1) 是一种脂蛋白代谢调节因子,其缺乏可导致脂质代谢紊乱 [8]。Kurooka 等 [9] 报道, T2DM 患者血清 GPIHBP1 水平升高,而伴有微血管并发症患者进一步升高。但目前有关血清 AG、GPIHBP1 水平与 DR 关系的文献报道仍然较少,基于此本研究分析血清 AG、GPIHBP1 水平对 T2DM 患者 DR 及 PDR 的诊断效能,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2025 年 2 月联勤保障部队第九八七医院内分泌科收治的 T2DM 患者 338 例为 T2DM 组,男 199 例,女 139 例,年龄 28~85 (57.81±8.83) 岁; T2DM 病程 3~15 (5.36±1.88) 年;吸烟史 123 例。根据 DR 发生发展情况将 T2DM 患者分为 PDR 亚组 (62 例)、非 PDR (NPDR) 亚组 (73 例)、非 DR (NDR) 亚组 (203 例)。另选取同期医院健康体检者 60 例为健康对照组,男 38 例,女 22 例,年龄 20~

80 (56.78±7.25) 岁。T2DM 组与健康对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准 (2021-136),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 年龄 ≥ 18 岁; ② 符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》 [10]、《糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识 (2021 年版)》 [11] 中有关 T2DM、DR、PDR 的诊断标准; ③ 临床资料完整。(2) 排除标准: ① 近 3 个月内使用抗炎药物; ② 自身免疫性疾病患者; ③ 1 型糖尿病等其他糖尿病类型; ④ 合并视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、眼内炎、老年性黄斑变性等其他眼病; ⑤ 合并痛风、骨质疏松症、甲状腺疾病等其他代谢性疾病; ⑥ 恶性肿瘤患者; ⑦ 急/慢性感染患者; ⑧ 入院前接受抗 DR 治疗; ⑨ 妊娠及哺乳期妇女。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集 T2DM 患者性别、年龄、T2DM 病程、血压、吸烟史、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、血脂指标 [总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)] 等。

1.3.2 血清 AG、GPIHBP1 水平检测: 于 T2DM 组入院次日及健康对照组体检时采集空腹肘静脉血 3 ml,离心提取血清,采用酶联免疫吸附法检测 AG (青岛捷世康生物科技有限公司试剂盒,货号: SJH-012833)、GPIHBP1 (温州科森生物科技有限公司试剂盒,货号: KM096109) 水平。

1.4 统计学方法 选用 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 χ^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;多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者 DR 及 PDR 发生发展的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 AG、GPIHBP1 水平对 T2DM 患者 DR 及 PDR 的诊断效能。 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 AG、GPIHBP1 水平比较 与健康对照组比较 ,T2DM 组血清 AG 水平降低、GPIHBP1 水平升高 ,差异有统计学意义(*P*<0.01) ,见表 1。

表 1 健康对照组与 T2DM 组血清 AG、GPIHBP1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum AG and GPIHBP1 levels between control group and T2DM group

组 别	例数	AG	GPIHBP1
健康对照组	60	274.92±83.46	659.23±177.65
T2DM 组	338	172.31±32.52	981.25±238.56
<i>t</i> 值		9.398	12.221
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 各亚组 T2DM 患者临床资料和血清 AG、GPIHBP1 水平比较 随着病情加重 ,NDR 亚组、NPDR 亚组、PDR 亚组 T2DM 病程依次延长 ,FPG、HbA_{1c}、LDL-C、GPIHBP1 水平依次升高 ,AG 水平依次降低(*P*<0.01) , β 亚组其他资料比较差异无统计学意义(*P*>0.05) ,见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者 DR 及 PDR 发生发展的影响因素 以 T2DM 患者 DR、PDR 发生发展为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”) ,以上述结果中 *P*<0.05 项目(连续变量 原值代入)为自变量 ,进

行多因素 Logistic 回归分析 ,结果显示: T2DM 病程长、HbA_{1c}高、GPIHBP1 高为 T2DM 患者 DR、PDR 发生发展的独立危险因素 ,AG 高为独立保护因素(*P*<0.01 或 *P*<0.05) ,见表 3、表 4。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者 DR 发生发展的影响因素

Tab.3 Multinomial Logistic regression analysis of serum AG and GPIHBP1 levels with DR occurrence and progression

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
T2DM 病程长	0.643	0.128	25.421	<0.001	1.902	1.482~2.442
FPG 高	0.606	0.374	2.617	0.106	1.833	0.880~3.817
HbA _{1c} 高	1.810	0.626	8.350	0.004	6.111	1.790~20.861
LDL-C 高	0.280	1.056	0.070	0.791	1.323	0.167~10.488
AG 高	-0.039	0.018	4.707	0.030	0.962	0.929~0.996
GPIHBP1 高	0.010	0.003	11.007	0.001	1.010	1.004~1.016

表 4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者 PDR 发生发展的影响因素

Tab.4 Multinomial Logistic regression analysis of serum AG and GPIHBP1 levels with PDR occurrence and progression

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
T2DM 病程长	0.555	0.126	19.495	<0.001	1.741	1.361~2.228
FPG 高	0.068	0.296	0.052	0.819	1.070	0.599~1.911
HbA _{1c} 高	1.045	0.527	3.934	0.047	2.842	1.012~7.979
LDL-C 高	0.034	0.864	0.002	0.968	1.035	0.190~5.632
AG 高	-0.036	0.016	5.235	0.022	0.965	0.936~0.995
GPIHBP1 高	0.007	0.003	6.920	0.009	1.007	1.002~1.012

2.4 血清 AG、GPIHBP1 水平对 T2DM 患者 DR 及 PDR 的诊断效能 绘制血清 AG、GPIHBP1 水平诊断 T2DM 患者 DR 及 PDR 的 ROC 曲线 ,并计算曲线下

表 2 各亚组 T2DM 患者临床资料和血清 AG、GPIHBP1 水平比较

Tab.2 Comparison of clinical characteristics and serum AG and GPIHBP1 levels in T2DM patients with different DR severity

项 目	NDR 亚组(<i>n</i> = 203)	NPDR 亚组(<i>n</i> = 73)	PDR 亚组(<i>n</i> = 62)	χ^2/F 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	122(60.10)	41(56.16)	36(58.06)	0.364	0.834
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.98±8.39	57.42±10.40	57.69±8.38	0.110	0.896
T2DM 病程($\bar{x}\pm s$,年)	3.06±1.35	7.36±2.52	10.52±3.58	314.396	<0.001
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	128.37±8.30	129.32±7.70	129.45±6.65	0.667	0.514
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	86.56±4.72	86.52±4.56	87.50±3.96	1.101	0.334
吸烟史[例(%)]	73(35.96)	25(34.25)	25(40.32)	0.575	0.750
FPG($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	8.70±1.40	9.24±0.90	10.05±1.28	26.929	<0.001
HbA _{1c} ($\bar{x}\pm s$,%)	7.79±0.84	8.57±1.03	9.37±1.18	71.064	<0.001
TC($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	5.02±0.51	5.16±0.63	5.12±0.39	2.459	0.087
TG($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	1.75±0.31	1.81±0.29	1.83±0.35	2.096	0.125
HDL-C($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	1.07±0.11	1.04±0.15	1.03±0.10	2.730	0.067
LDL-C($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	2.76±0.43	2.98±0.63	3.29±0.69	24.823	<0.001
AG($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	185.44±29.40	158.04±25.72	146.13±26.22	58.552	<0.001
GPIHBP1($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	875.25±198.92	1 099.78±190.31	1 188.75±206.56	75.813	<0.001

积(AUC)结果显示:血清AG、GPIHBP1水平单独及二者联合诊断DR的AUC为0.790、0.816、0.897,二者联合优于各自单独诊断效能($Z/P=5.442/<0.001$ 、 $4.779/<0.001$);血清AG、GPIHBP1水平单独及二者联合诊断PDR的AUC为0.784、0.796、0.865,二者联合优于各自单独诊断效能($Z/P=3.945/<0.001$ 、 $3.200/0.001$) ,见表5、表6与图1、图2。

表5 血清AG、GPIHBP1水平对T2DM患者DR的诊断效能

Tab.5 Evaluation of serum AG and GPIHBP1 levels for DR

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
AG	175.18 ng/L	0.790	0.743~0.833	0.840	0.571	0.411
GPIHBP1	1 013.97 ng/L	0.816	0.770~0.856	0.696	0.749	0.445
二者联合		0.897	0.860~0.927	0.694	0.923	0.617

表6 血清AG、GPIHBP1水平对T2DM患者PDR的诊断效能

Tab.6 Evaluation of serum AG and GPIHBP1 levels for PDR

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
AG	145.94 ng/L	0.784	0.736~0.826	0.661	0.772	0.433
GPIHBP1	1 151.90 ng/L	0.796	0.747~0.835	0.808	0.620	0.428
二者联合		0.865	0.824~0.900	0.776	0.807	0.583

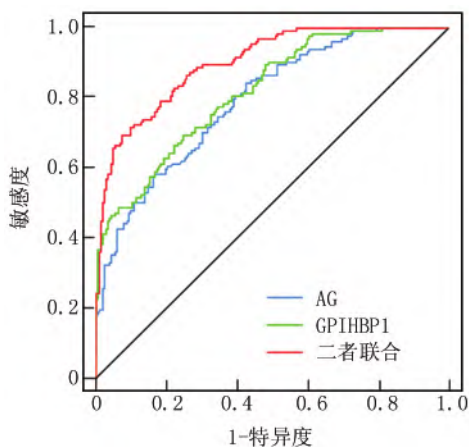


图1 血清AG、GPIHBP1水平诊断T2DM患者DR的ROC曲线

Fig.1 ROC curve of serum AG and GPIHBP1 levels for evaluating DR

3 讨论

T2DM患者由于长期处于高血糖状态,可引起视网膜毛细血管内皮细胞损伤和血管通透性增加,导致视网膜微循环障碍而引发DR,并逐渐向PDR进展,若治疗不及时可导致玻璃体出血、视网膜脱落,最终引起不可逆失明^[12]。尽管抗血管内皮生长药物、激光光凝

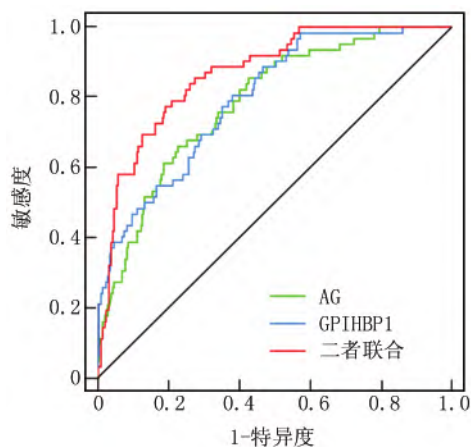


图2 血清AG、GPIHBP1水平诊断T2DM患者PDR的ROC曲线

Fig.2 ROC curve of serum AG and GPIHBP1 levels for evaluating PDR

和玻璃体切除术等具有一定疗效,但仍不能完全阻止DR进展,而早期DR具有一定的可逆性,故及时评估DR发生发展非常关键^[11-12]。目前DR的诊断主要依赖于眼底照相、荧光素眼底血管造影和眼底光学相干断层扫描,尽管准确性高,但依赖设备、专业人员且检查成本高。有必要寻找简便、无创、经济的血液生物标志物。

炎症反应、氧化应激和血管内皮损伤是DR发生发展的关键机制,持续高血糖能激活炎症反应和氧化应激,导致视网膜血管内皮异常增殖、迁移和新生血管形成,破坏血-视网膜屏障促进DR的发生发展^[13]。胃饥饿素是主要由胃分泌的一种多肽激素,需经胃酰化酶催化形成AG发挥活性,能通过结合下丘脑弓状核中的生长激素促分泌素受体1a调节多条信号通路,从而发挥抗炎、抗氧化和保护血管内皮作用^[14]。实验显示,上调胃饥饿素能抑制Toll样受体4和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎症小体信号通路,从而改善糖尿病过程中的炎症反应^[15-16]。外源性增加胃饥饿素能减轻链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠炎症反应、氧化应激,从而减轻脑、肾、胰腺和神经损伤^[17]。研究亦指出,胃饥饿素通过缓解过氧化氢诱导的人晶状体上皮细胞氧化应激和凋亡,从而改善视网膜功能^[18],故推测血清AG可能对DR具有一定临床价值。本研究发现,T2DM患者血清AG水平较健康对照组降低,血清AG水平升高为DR、PDR的保护因素。Trotta等^[19]也报道,T2DM患者血清AG水平与视网膜微出血、微动脉瘤及渗出物呈负相关。其机制可能为,AG升高能结合下丘脑弓状核中的生长激素促分泌素

受体 1a 抑制 Toll 样受体 4、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎性小体等信号通路,下调促炎因子表达来减轻炎性反应对视网膜微血管的破坏^[15-16]。AG 能增强内源性抗氧化系统活性,抑制活性氧产生,缓解高糖环境下视网膜细胞氧化应激损伤和细胞凋亡,保护视网膜结构和功能,从而降低 DR 发生发展风险^[20];其次,AG 能抑制肌醇需求激酶 1/C-Jun N 末端激酶信号通路来减轻 β 细胞功能障碍,增强胰岛素合成和分泌,改善糖脂代谢紊乱诱导的视网膜损害,进一步抑制 DR 发生发展^[21]。

视网膜色素上皮细胞脂质代谢异常可通过脂毒性作用激活炎症反应、氧化应激及细胞凋亡,导致其结构损伤和功能障碍,从而加速糖尿病视网膜病变的发生与进展^[22]。GPIHBP1 是由毛细血管内皮细胞表达的一种糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白,主要分布于毛细血管内皮细胞上,能通过 N 端的疏水性富含酸性氨基酸区域结合脂蛋白脂肪酶,参与甘油三酯的清除,为维持血脂稳态的关键因子^[8]。实验显示,GPIHBP1 在糖尿病小鼠内脏脂肪组织中低表达,GPIHBP1 低表达可削弱甘油三酯水解能力,从而导致血脂异常^[23]。GPIHBP1 缺陷可加速糖尿病小鼠动脉粥样硬化病变,并增强炎症反应和氧化应激^[24]。故推测血清 GPIHBP1 可能对 DR 具有一定临床价值。本研究发现,T2DM 患者血清 GPIHBP1 水平较健康对照组升高,且血清 GPIHBP1 水平升高为 DR、PDR 发生的危险因素。这一结果与既往关于 GPIHBP1 在 T2DM 内脏脂肪组织中低表达的报道并不一致,提示 GPIHBP1 在糖尿病状态下可能存在组织表达下调而血清水平升高的现象。研究认为,T2DM 过程中胰岛素抵抗可抑制内脏脂肪组织中 GPIHBP1 的表达,削弱甘油三酯的水解能力,导致脂质代谢紊乱^[24]。而在脂代谢紊乱和内皮损伤背景下,毛细血管内皮上的 GPIHBP1 可能因剪切、溢出或结构破坏释放入血,从而导致血清 GPIHBP1 水平升高^[25]。因此,血清 GPIHBP1 水平升高可能在一定程度上反映微血管内皮损伤程度加重及组织中 GPIHBP1 表达减少,从而参与 DR 的发生发展。Kurooka 等^[9]亦发现,伴有 DR、糖尿病肾病、神经病变等微血管并发症的 T2DM 患者血清 GPIHBP1 水平升高,且其升高与大血管病变及高甘油三酯症无明显相关性。

本研究还发现,T2DM 病程长、HbA_{1c} 高为 DR 发生发展的独立危险因素,与既往研究报道一致^[26]。糖尿病病程延长会增强高血糖对视网膜微血管内皮细胞的毒性作用,推动 DR 的发生发展^[27-28];HbA_{1c} 升高则提示患者长期血糖控制差,也会加剧高血糖对血-视

网膜屏障的破坏,导致 DR 发生发展风险增加^[29-31]。本研究 ROC 曲线显示,血清 AG、GPIHBP1 水平联合诊断 T2DM 患者 DR、PDR 的 AUC 大于其各自单独预测。提示血清 AG、GPIHBP1 水平有助于诊断 DR 及 PDR,而同时检测血清 AG、GPIHBP1 水平可显著提高诊断效能,为 DR 早期风险评估和分层干预提供了潜在的血清学指标基础。

4 结 论

综上所述,T2DM 患者血清 AG 水平降低、GPIHBP1 水平升高与 DR 发生发展密切相关,二者联合诊断 DR 及 PDR 发生发展的效能较高,为临床早期识别高危患者和制定个体化干预策略提供了新的生物学依据。然而,本研究为单中心、横断面设计,样本量有限,未能动态观察 AG、GPIHBP1 水平随病情演变的变化趋势,亦无法明确二者在 DR 发生发展中的因果关系。未来应开展多中心、大样本的前瞻性研究,结合组织学检测及细胞、动物实验,从代谢、炎症反应与血管损伤等多维度阐明 AG 与 GPIHBP1 在 DR 发病机制中的作用途径,并探索其作为早期预测指标及潜在治疗靶点的临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘彦君:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;马东辉:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张亚萍:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;何晓一:进行统计学分析;赵换牢:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: A systematic analysis for the global burden of disease study 2021 [J]. *Lancet*, 2023, 402 (10397): 203-234. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会.中国糖尿病防治指南(2024 版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2025, 17(1): 16-139. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20241203-00705.
- [3] China National Diabetic Chronic Complications (DiaChronic) Study Group. Prevalence of diabetic retinopathy and vision-threatening diabetic retinopathy in adults with diabetes in China [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4296. DOI: 10.1038/s41467-023-39864-w.
- [4] 马蕾,林燕,何升林,等.血清 VASH-1、HOTAIR 表达与糖尿病视网膜病变的关系研究 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(12): 1478-1483. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.013.
- [5] Morya AK, Ramesh PV, Nishant P, et al. Diabetic retinopathy: A review on its pathophysiology and novel treatment modalities [J]. *World J Methodol*, 2024, 14(4): 95881. DOI: 10.5662/wjm.v14.i4.95881.
- [6] Wu W, Zhu L, Dou Z, et al. Ghrelin in focus: Dissecting its critical roles in gastrointestinal pathologies and therapies [J]. *Curr Issues*

- Mol Biol 2024 ,46(1) : 948-964. DOI: 10.3390/cimb46010061.
- [7] Li J , Huang P , Xiong J , et al. Serum levels of ghrelin and LEAP2 in patients with type 2 diabetes mellitus: Correlation with circulating glucose and lipids [J]. *Endocr Connect* ,2022 ,11(5) : e220012. DOI: 10.1530/EC-22-0012.
- [8] Jiang S , Ren Z , Yang Y , et al. The GPIHBP1-LPL complex and its role in plasma triglyceride metabolism: Insights into chylomicronemia [J]. *Biomed Pharmacother* ,2023 ,169: 115874. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115874.
- [9] Kurooka N , Eguchi J , Murakami K , et al. Circulating GPIHBP1 levels and microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study [J]. *J Clin Lipidol* ,2022 ,16(2) : 237-245. DOI: 10.1016/j.jacl.2022.01.006.
- [10] 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].*中华糖尿病杂志* ,2021 ,13(4) : 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组.糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021 年版) [J].*中华糖尿病杂志* ,2021 ,13(11) : 1026-1042. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20211006-00534.
- [12] 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) ——基于循证医学修订 [J].*中华眼底病杂志* ,2023 ,39(2) : 99-124. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20230110-00018.
- [13] Shyam M , Sidharth S , Veronica A , et al. Diabetic retinopathy: A comprehensive review of pathophysiology and emerging treatments [J]. *Mol Biol Rep* ,2025 ,52(1) : 380. DOI: 10.1007/s11033-025-10490-7.
- [14] Jiao ZT , Luo Q. Molecular mechanisms and health benefits of ghrelin: A narrative review [J]. *Nutrients* ,2022 ,14(19) : 4191. DOI: 10.3390/nu14194191.
- [15] Liu XY , Wei DG , Li RS. Ghrelin attenuates inflammation in diabetic lung disease by TLR4 pathway in vivo and in vitro [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care* ,2023 ,11(2) : e003027. DOI: 10.1136/bmjdr-2022-003027.
- [16] Wang F , Wang J , Liang X , et al. Ghrelin inhibits myocardial pyroptosis in diabetic cardiomyopathy by regulating ERS and NLRP3 inflammasome crosstalk through the PI3K/AKT pathway [J]. *J Drug Target* ,2024 ,32(2) : 148-158. DOI: 10.1080/1061186X.2023.2295268.
- [17] Ergul Erkek O , Huyut Z , Acikgoz E , et al. Effects of exogenous ghrelin treatment on oxidative stress , inflammation and histological parameters in a fat-fed streptozotocin rat model [J]. *Arch Physiol Biochem* ,2025 ,131(2) : 274-284. DOI: 10.1080/13813455.2024.2407551.
- [18] Bai J , Wang Y , Li Y , et al. Protective effect of ghrelin in oxidative stress-induced age-related macular degeneration in vitro and in vivo [J]. *Mol Med* ,2024 ,30(1) : 142. DOI: 10.1186/s10020-024-00920-w.
- [19] Trotta MC , Gesualdo C , Russo M , et al. Changes in circulating acylated ghrelin and neutrophil elastase in diabetic retinopathy [J]. *Medicina (Kaunas)* ,2024 ,60(1) : 118. DOI: 10.3390/medicina60010118.
- [20] Bai J , Jiang G , Zhao M , et al. Ghrelin mitigates high-glucose-induced oxidative damage and apoptosis in lens epithelial cells [J]. *J Diabetes Res* ,2022 ,2022: 1373533. DOI: 10.1155/2022/1373533.
- [21] Li XY , Zhong CR , Wu JC , et al. Ghrelin improves glucolipotoxicity-induced pancreatic β -cellular dysfunction and apoptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress-induced IRE1/JNK pathway [J]. *Discov Med* ,2024 ,36(186) : 1370-1377. DOI: 10.24976/Discovery.Med.202436186.127.
- [22] 曾春琴,沈强,周厚利,等.糖尿病视网膜病变中视网膜色素上皮脂代谢异常的研究进展 [J/OL].*中华眼科医学杂志: 电子版* ,2025 ,15(1) : 50-54. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2025.01.009.
- [23] Surendran RP , Udayapan SD , Clemente-Postigo M , et al. Decreased GPIHBP1 protein levels in visceral adipose tissue partly underlie the hypertriglyceridemic phenotype in insulin resistance [J]. *PLoS One* ,2018 ,13(11) : e0205858. DOI: 10.1371/journal.pone.0205858.
- [24] Liu X , Li J , Liao J , et al. Gpibp1 deficiency accelerates atherosclerosis and plaque instability in diabetic *Ldlr*^{-/-} mice [J]. *Atherosclerosis* ,2019 ,282: 100-109. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.025.
- [25] Kurooka N , Eguchi J , Wada J. Role of glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1 in hypertriglyceridemia and diabetes [J]. *J Diabetes Investig* ,2023 ,14(10) : 1148-1156. DOI: 10.1111/jdi.14056.
- [26] 赵颖,刘大川.糖尿病视网膜病变进展的影响因素 [J].*国际眼科杂志* ,2024 ,24(6) : 943-949. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.6.20.
- [27] 张文俊,曹芳,孙熠,等.2 型糖尿病患者血清 GPER1、SESN2 水平与糖尿病视网膜病变的关系研究 [J].*疑难病杂志* ,2024 ,23(12) : 1472-1477. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.012.
- [28] 曹勇,贺春燕,鸢尾素、白脂素联合检测对 2 型糖尿病患者视网膜病变的诊断预测价值 [J].*河北医药* ,2024 ,46(19) : 2919-2922. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.19.007.
- [29] 胡素颖,徐裕乔.2 型糖尿病患者发生视网膜病变的影响因素分析 [J].*中国医药科学* ,2024 ,14(19) : 189-193. DOI: 10.20116/j.issn2095-0616.2024.19.45.
- [30] 郝鑫琳,万沁,柳怡莹,等.糖化血红蛋白变异指数与糖尿病合并血管病变发生风险的相关性研究 [J].*中国医药* ,2021 ,16(1) : 75-79. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.01.018.
- [31] 石舒原,周庆欣,孙宏玉,等.糖尿病视网膜病变可变风险因素证据图谱构建 [J].*中华流行病学杂志* ,2024 ,45(12) : 1736-1744. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20240425-00217.

(收稿日期: 2025-08-06)