

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.012

论著·临床

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

张文俊, 曹芳, 孙熠, 边黎明, 蒲延

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目(23JRRA537)

作者单位: 730050 兰州, 联勤保障部队第九四〇医院眼科

通信作者: 曹芳, E-mail: greenocean2003@163.com



【摘要】目的 研究 2 型糖尿病(T2DM)患者血清 G 蛋白偶联雌激素受体 1(GPER1)、应激诱导蛋白 2(SESN2)水平与糖尿病视网膜病变(DR)的关系。**方法** 回顾性选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月联勤保障部队第九四〇医院眼科诊治的 T2DM 患者 162 例为 T2DM 组。根据眼部检查结果,将 T2DM 患者分为 DR 亚组($n=68$)和非 DR 亚组($n=94$);根据 DR 病情程度,将 DR 患者分为增生性亚组($n=28$)和非增生性亚组($n=40$)。另选取同期医院健康体检者 60 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 GPER1、SESN2 水平;多因素 Logistic 回归分析 DR 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 GPER1、SESN2 水平对 DR 的预测价值。**结果** T2DM 组血清 GPER1 水平高于健康对照组,血清 SESN2 水平低于健康对照组($t/P=36.850/<0.001, 28.112/<0.001$);DR 亚组糖尿病病程、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、血清 GPER1 高于非 DR 亚组,肾小球滤过率(eGFR)、血清 SESN2 低于非 DR 亚组($t/P=11.552/<0.001, 3.078/0.009, 17.226/<0.001, 21.915/<0.001, 11.100/<0.001$);增生性 DR 亚组血清 GPER1 水平高于非增生性 DR 亚组,血清 SESN2 水平低于非增生性 DR 亚组($t/P=12.151/<0.001, 3.534/<0.001$);多因素 Logistic 回归结果显示,糖尿病病程长、HOMA-IR 高、GPER1 高是 DR 的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.237(1.096\sim1.397), 1.265(1.079\sim1.483), 1.347(1.054\sim1.721)$], eGFR 高、SESN2 高是 DR 的独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.736(0.598\sim0.906), 0.759(0.596\sim0.967)$];血清 GPER1、SESN2 水平及二者联合预测 DR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.731、0.710、0.820,二者联合的 AUC 大于血清 GPER1、SESN2 水平单独预测($Z=4.711, 4.816, P$ 均 <0.001)。**结论** DR 患者血清 GPER1 升高,SESN2 降低,两者均参与 DR 的发生发展,两者联合检测对 DR 的发生具有较高的预测价值。

【关键词】 2 型糖尿病;糖尿病视网膜病变;G 蛋白偶联雌激素受体 1;应激诱导蛋白 2;影响因素;预测价值

【中图分类号】 R774.1;R587.1

【文献标识码】 A

Study on the relationship between serum GPER1, SESN2 levels and diabetes retinopathy in patients with type 2 diabetes Zhang Wenjun, Cao Fang, Sun Yi, Bian Liming, Pu Yan. Department of Ophthalmology, 940 Hospital of Joint Logistics Support Force, Gansu Province, Lanzhou 730050, China

Funding program: Gansu Provincial Natural Science Foundation (23JRRA537)

Corresponding author: Cao Fang, E-mail: greenocean2003@163.com

【Abstract】 Objective To study the relationship between serum G protein coupled estrogen receptor 1 (GPER1), sestrin 2 (SESN2) levels and diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 162 patients with T2DM diagnosed and treated in the 940 Hospital of Joint Logistics Support Force from February 2020 to February 2022 were retrospectively selected as the T2DM group. According to the results of eye examination, T2DM patients were divided into DR subgroup ($n=68$) and non-DR subgroup ($n=94$). According to the severity of DR, DR patients were divided into proliferative subgroup ($n=28$) and non-proliferative subgroup ($n=40$). 60 cases of healthy physical examination in the same period were selected as the healthy control group. The levels of serum GPER1 and SESN2 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of DR; the predictive value of serum GPER1 and SESN2 levels for DR was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The serum GPER1 level in the retinopathy group was higher than that in the healthy control group, and the serum SESN2 level was lower than that in the healthy control group ($t/P=36.850/<0.001, 28.112/<0.001$); the inci-

dence of DR in 162 patients was 41.96 % (68 / 162). The duration of diabetes, insulin resistance index (HOMA-IR) and serum GPER1 in DR subgroup were higher than those in non-DR subgroup, while glomerular filtration rate (eGFR) and serum SESN2 were lower than those in non-DR subgroup ($t/P=11.552/ <0.001$, $3.078/0.009$, $17.226/ <0.001$, $21.915/ <0.001$, $11.100/ <0.001$). The serum GPER1 level in the proliferative DR subgroup was higher than that in the non-proliferative DR subgroup, and the serum SESN2 level was lower than that in the non-proliferative DR subgroup ($t/P=12.151/ <0.001$, $3.534/ <0.001$); Multivariate Logistic regression results showed that long duration of diabetes, high HOMA-IR and high GPER1 were independent risk factors for DR[$OR(95\% CI)=1.237(1.096 - 1.397)$, $1.265(1.079 - 1.483)$, $1.347(1.054 - 1.721)$], and high eGFR and SESN2 were independent protective factors for DR[$OR(95\% CI)=0.736(0.598 - 0.906)$, $0.759(0.596 - 0.967)$]; The area under the curve (AUC) of serum GPER1, SESN2 levels and the combination of the two for predicting DR were 0.731, 0.710 and 0.820, respectively. The AUC of the combination of the two was greater than that of serum GPER1 and SESN2 levels alone ($Z=4.711$, 4.816 , $P<0.001$). **Conclusion** Serum GPER1 increases and SESN2 decreases in DR patients. Both of them are involved in the occurrence and development of DR. The combination of the two has a high predictive value for the occurrence of DR.

【Key words】 Type 2 diabetes; Diabetes retinopathy; G protein coupled estrogen receptor 1; Sestrin 2; Influencing factor; Predictive value

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是常见的慢性代谢性疾病, 60% 的 T2DM 患者可出现糖尿病视网膜病变 (diabetes retinopathy, DR), 是导致患者不可逆性失明的主要原因^[1-2]。G 蛋白偶联雌激素受体 1 (G protein-coupled estrogen receptor 1, GPER1) 属于 G 蛋白偶联受体家族成员, 能与雌激素结合并激活细胞内腺苷酸环化酶, 参与包括骨骼和神经系统发育、代谢及认知等过程^[3]。研究表明, GPER1 能够与基质相互作用分子 1 结合, 激活雌二醇信号通路, 导致胰腺 β 细胞功能障碍^[4]。应激诱导蛋白 2 (sestrin 2, SESN2) 属于应激诱导基因家族成员, 其能磷酸化激活腺苷酸活化蛋白激酶, 参与调节细胞代谢^[5]。研究表明, SESN2 能抑制凝血酶敏感蛋白 1/转化生长因子 β 通路, 减轻机体氧化应激, 改善糖尿病小鼠足细胞损伤^[6]。目前血清 GPER1、SESN2 水平与 DR 的关系尚不清楚。本研究通过检测 DR 患者血清 GPER1、SESN2 水平, 分析两者在 DR 中的评估价值, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月联勤保障部队第九四〇医院眼科诊治的 T2DM 患者 162 例为 T2DM 组, 男 88 例, 女 74 例; 年龄 $38 \sim 79$ (59.22 ± 6.41) 岁; 体质指数 (BMI) $18.13 \sim 28.20$ (23.67 ± 2.80) kg/m^2 ; 病程 $3 \sim 14$ (7.05 ± 1.20) 年; 吸烟史 43 例, 饮酒史 33 例。另选取同期医院健康体检者 60 例为健康对照组, 男 33 例, 女 27 例; 年龄 $36 \sim 79$ (58.64 ± 6.23) 岁; BMI $18.23 \sim 28.45$ (23.50 ± 2.62) kg/m^2 。2 组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究已经获得医院伦理

委员会批准[2023 年(科)伦审第 14 号], 入选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 T2DM 患者符合 2017 年《中国 2 型糖尿病防治指南》^[7] 诊断标准; ② 年龄 >18 岁; ③ 完善眼底照相检查。(2) 排除标准: ① 近 3 个月出现糖尿病急性并发症, 其他类型糖尿病及妊娠等; ② 有眼内手术史及视网膜激光光凝治疗史者; ③ 合并血液系统疾病、恶性肿瘤、冠状动脉疾病、严重肝肾功能不全、急慢性感染及存在自身免疫性疾病等。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 GPER1、SESN2 水平检测: 于患者入院后次日/健康对照组体检当日采集空腹外周静脉血 5 ml, 离心留取血清后 -80°C 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 GPER1、SESN2 水平, 检测所用试剂盒分别购自上海恒斐生物科技公司 (货号 E-EL-H1160) 和上海化邦生物科技公司 (货号 HBP31209R), 操作步骤按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 实验室指标检测: 取上述血样, 使用全自动血细胞分析仪 (日本株式会社, LC-170CRP) 与全自动生化分析仪 (美国 Beckman Coulter 公司, Synchron Lx20) 检测空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、血肌酐 (SCr)、尿酸 (UA)、胰岛素水平, 并计算肾小球滤过率 (eGFR)。胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = $\text{FPG} \times \text{胰岛素} / 22.5$ 。

1.3.3 眼部检查及分组: 使用 SLM. 3ER 型裂隙灯生物显微镜 (日本 Topcon 公司) 同时配合 90D 裂隙灯前

置镜(美国 Volk 公司)检查患者双眼后部玻璃体和眼底情况。观察视盘边界、颜色、视盘有无充血水肿,动静脉走行以及动静脉比例,是否存在视网膜裂孔,是否有毛细血管瘤样膨出、硬性渗出以及视网膜内微血管等异常,是否出现视网膜和视乳头新生血管、视网膜前出血以及玻璃体积血,是否有纤维膜形成和牵拉性视网膜脱离。根据眼底检查结果,将 T2DM 患者分为 DR 亚组($n=68$)和非 DR 亚组($n=94$);根据《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》^[8]中的 DR 分期标准,将 DR 患者分为增生性亚组($n=28$)和非增生性亚组($n=40$)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。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,组间比较采用两独立样本 t 检验;多因素 Logistic 回归分析 DR 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 GPER1、SESN2 水平对 DR 的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 GPER1、SESN2 水平比较 T2DM 组血清 GPER1 水平高于健康对照组,血清 SESN2 水平低于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 不同病情视网膜病变患者临床特点比较 162 例 T2DM 患者中 DR 发生率为 41.96%(68/162)。DR

亚组糖尿病病程、HOMA-IR、血清 GPER1 高于非 DR 亚组,eGFR、血清 SESN2 低于非 DR 亚组($P < 0.01$),见表 2。

表 1 健康对照组与 T2DM 组血清 GPER1、SESN2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum GPER1 and SESN2 levels between healthy control group and retinopathy group

组 别	例数	GPER1 (ng/L)	SESN2 (μ g/L)
健康对照组	60	12.24 $\pm$ 2.13	66.80 $\pm$ 12.48
T2DM 组	162	45.12 $\pm$ 6.78	29.12 $\pm$ 7.10
t 值		36.850	28.112
P 值		<0.001	<0.001

2.3 不同病变程度 DR 患者血清 GPER1、SESN2 水平比较 增生性 DR 亚组血清 GPER1 水平高于非增生性 DR 亚组,血清 SESN2 水平低于非增生性 DR 亚组($P < 0.01$),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 DR 的影响因素 以糖尿病视网膜病变(DR)为因变量(否=0,是=1),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目(糖尿病病程、HOMA-IR、eGFR、GPER1、SESN2)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:糖尿病病程长、HOMA-IR 高、GPER1 高是糖尿病视网膜病变的独立危险因素,eGFR 高、SESN2 高是 DR 的独立保护因素($P < 0.01$),见表 4。

表 2 非 DR 亚组与 DR 亚组 T2DM 患者临床特点比较

Tab. 2 Comparison of clinical characteristics between non DR subgroup and DR subgroup patients with retinal lesions

项 目	非 DR 亚组($n=94$)	DR 亚组($n=68$)	χ^2/t 值	P 值
男[例(%)]	50(53.19)	38(55.88)	0.115	0.734
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	58.40 $\pm$ 7.02	60.36 $\pm$ 6.27	1.833	0.069
糖尿病病程($\bar{x} \pm s$,年)	6.12 $\pm$ 1.24	8.34 $\pm$ 1.16	11.552	<0.001
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	23.74 $\pm$ 2.72	23.57 $\pm$ 2.84	0.385	0.700
收缩压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	141.31 $\pm$ 11.17	144.16 $\pm$ 12.33	1.534	0.127
舒张压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	80.23 $\pm$ 6.11	81.63 $\pm$ 7.17	1.338	0.183
吸烟史[例(%)]	23(24.47)	19(27.94)	0.248	0.618
饮酒史[例(%)]	20(21.28)	13(19.12)	0.113	0.736
FPG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	9.04 $\pm$ 1.28	9.31 $\pm$ 1.46	1.249	0.214
HbA _{1c} ($\bar{x} \pm s$,%)	8.96 $\pm$ 1.47	9.22 $\pm$ 1.58	1.077	0.283
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.12 $\pm$ 1.24	4.38 $\pm$ 1.16	1.353	0.178
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.37 $\pm$ 0.40	1.45 $\pm$ 0.31	1.377	0.171
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.14 $\pm$ 0.22	1.10 $\pm$ 0.21	1.164	0.246
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.51 $\pm$ 0.48	2.62 $\pm$ 0.58	1.318	0.189
SCr($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	82.16 $\pm$ 15.48	86.27 $\pm$ 11.61	1.845	0.067
UA($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	61.21 $\pm$ 8.31	63.54 $\pm$ 7.16	1.865	0.064
胰岛素($\bar{x} \pm s$, μ U/ml)	8.86 $\pm$ 1.60	9.31 $\pm$ 2.42	1.424	0.156
eGFR($\bar{x} \pm s$,ml $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73m ⁻²)	113.21 $\pm$ 15.31	105.54 $\pm$ 16.12	3.078	0.009
HOMA-IR($\bar{x} \pm s$)	3.11 $\pm$ 1.01	6.01 $\pm$ 1.12	17.226	<0.001
GPER1($\bar{x} \pm s$,ng/L)	35.26 $\pm$ 6.54	58.75 $\pm$ 6.90	21.915	<0.001
SESN2($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	34.49 $\pm$ 7.02	21.70 $\pm$ 7.53	11.100	<0.001

表 3 非增生性 DR 亚组与增生性 DR 亚组 DR 患者血清 GPER1、SESN2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum GPER1 and SESN2 levels between non proliferative DR subgroup and proliferative DR subgroup in DR patients

组 别	例数	GPER1 (ng/L)	SESN2 (μg/L)
非增生性 DR 亚组	40	50.62 ± 6.21	24.11 ± 7.03
增生性 DR 亚组	28	70.36 ± 7.11	18.26 ± 6.24
t 值		12.151	3.534
P 值		<0.001	<0.001

表 4 DR 发生影响因素的 Logistic 回归分析

Tab. 4 Logistic regression analysis of factors influencing DR occurrence

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
糖尿病病程长	0.213	0.062	11.803	<0.001	1.237	1.096 ~ 1.397
HOMA-IR 高	0.235	0.081	8.417	<0.001	1.265	1.079 ~ 1.483
eGFR 高	-0.307	0.106	8.388	<0.001	0.736	0.598 ~ 0.906
GPER1 高	0.298	0.125	5.683	<0.001	1.347	1.054 ~ 1.721
SESN2 高	-0.276	0.123	5.035	<0.001	0.759	0.596 ~ 0.967

2.5 血清 GPER1、SESN2 水平对 DR 的预测价值 绘制血清 GPER1、SESN2 水平单独与联合预测 DR 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 GPER1、SESN2 水平及二者联合预测 DR 的 AUC 分别为 0.731、0.710、0.820,二者联合的 AUC 大于血清 GPER1、SESN2 水平单独预测($Z=4.711$ 、 4.816 , P 均 < 0.001),见表 5、图 1。

表 5 血清 GPER1、SESN2 水平对 DR 的预测价值

Tab. 5 Predictive value of serum GPER1 and SESN2 levels for DR

指 标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
GPER1	49.92 ng/L	0.731	0.701 ~ 0.775	0.682	0.806	0.488
SESN2	25.30 μg/L	0.710	0.671 ~ 0.745	0.704	0.812	0.516
二者联合		0.820	0.789 ~ 0.862	0.812	0.792	0.604

3 讨 论

近年来随着人民生活水平的提高,T2DM 的发生逐渐增加。DR 是 T2DM 最常见的慢性并发症之一,2020 年全球 DR 患病例数达 103 万例^[9]。DR 可引起患者视物模糊,严重时发生玻璃体机化、视网膜脱落等,最终导致失明。影响 DR 发生发展的危险因素多而复杂,目前已知的促进 DR 发生的危险因素包括糖尿病病程、肥胖、高血脂以及血压异常增高等^[10]。但即使将上述已知的危险因素均控制在较满意的范围,T2DM 患者视网膜病变的发展和严重程度仍存在很大

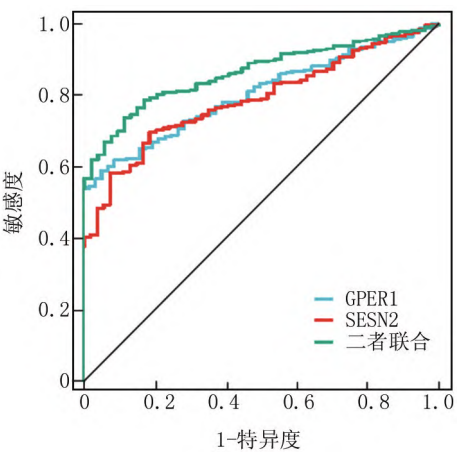


图 1 血清 GPER1、SESN2 水平预测 DR 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve for predicting DR based on serum GPER1 and SESN2 levels

差异,无法用已知的危险因素完全解释。因此,寻找更具特异度和敏感度的生物标志物有助于对 DR 的早期诊断、疾病进展及防治提供新的见解,并有助于制定有效的治疗和预防策略。

GPER1 是一种位于内质网的跨膜雌激素受体,广泛表达于包括神经内分泌系统、免疫系统和心血管系统等多种系统中,与 17β-雌二醇具有较高的亲和力,参与调节内质网应激及机体氧化应激的调节过程。研究表明,妊娠期糖尿病患者血清 GPER1 水平显著升高,与机体胰岛素抵抗的形成有关,是新的评估妊娠期糖尿病的血清指标^[11]。本研究中,视网膜病变组患者血清 GPER1 升高,提示 GPER1 参与视网膜病变的发病过程。其原因可能是 GPER1 在葡萄糖介导的胰岛素分泌中起复杂的调节作用。实验研究表明,糖尿病早期雌激素能够结合 GPER1,抑制内质网应激,发挥抑制细胞凋亡的作用,而持续的高血糖刺激导致 GPER1 表达显著增加,引起细胞内活性氧的过度产生,导致胰岛 β 细胞的耗竭和凋亡,胰岛素产生减少^[12]。此外,GPER1 的表达上调能够促进视网膜神经节细胞的凋亡,促进 Muller 细胞退行性病变的发生,阻断 GPER1 的表达能够减轻玻璃体注射 N-甲基-D-天冬氨酸诱导的神经凋亡^[13-14]。本研究中,合并 DR 的 T2DM 患者血清 GPER1 明显升高,并且在增生性 DR 的患者中升高更为显著,与既往学者研究结果一致^[13],但该研究纳入样本量较小,结果可能存在一定的选择偏倚,本研究在较大样本量基础上进一步证实合并 DR 患者血清 GPER1 升高,提示 GPER1 参与促进 DR 的发生发展。分析其机制,随着糖尿病持续

时间的延长,T2DM 患者体内氧化应激水平显著增加,引起体内活性氧水平升高,活性氧能够导致血清 GPER-1 水平升高,继而损害视网膜屏障,诱导视网膜神经元和神经胶质细胞凋亡,增加 T2DM 患者 DR 的发生风险^[13]。另有学者通过抑制背根神经节及小胶质细胞中 GPER-1 的表达后,诱导型一氧化氮合酶、白介素-1 β 和白介素-6 的表达下调,神经系统的炎症反应减轻,神经损伤得到显著改善^[14]。本研究中,血清 GPER1 是影响 T2DM 患者合并 DR 发生的危险因素。分析其机制,GPER1 的激活能够促进 M0 巨噬细胞向 M1 型极化,促进白介素-1 β 等炎症细胞因子的表达,诱导内皮细胞产生促血管生成介质,促进新生血管形成,同时炎症因子可降低视网膜血管壁的完整性,引起视网膜血管通透性增加,血管液外渗,促进中性粒细胞、单核细胞等免疫细胞迁移到组织中,造成血管周细胞丢失,内皮细胞变性,基底膜增厚,引起视网膜血管腔闭塞,导致 DR 的形成^[15-17]。

SESN2 是一种保守的应激诱导蛋白,其作为 AMPK 活性的正向调节因子,能够促进线粒体自噬,维持线粒体稳态,调节机体氧化应激、炎症反应及细胞凋亡^[18]。研究表明,糖尿病患者血清 SESN2 降低,与机体糖耐量受损及胰岛素抵抗形成有关,是新的代谢调节因子^[19]。本研究中,视网膜病变组患者血清 SESN2 降低,与既往学者研究结果相似^[20]。分析其机制,高血糖等营养过剩条件能够引起细胞内 mTORC1 的持续激活,其能在转录水平抑制 SESN2 mRNA 的表达,SESN2 的表达降低能抑制 AMPK/mTOR 信号通路,胰岛素受体底物的磷酸化水平降低,肝细胞自噬减少,导致胰岛素抵抗和 T2DM 的发生^[21-22]。本研究中,合并 DR 患者血清 SESN2 较低,特别是在增生性 DR 中降低更为显著,表明 SESN2 的表达降低参与 DR 疾病的发生发展。分析其原因,SESN2 的表达下调不仅能够直接抑制过氧化物酶体,还能通过抑制 mTOR 通路抑制肝细胞的自噬活性,加重神经元氧化应激过程,导致神经元凋亡及神经元损伤,加重视网膜炎症反应及视网膜血管生成,促进 DR 疾病的发生发展^[23-25]。本研究中,血清 SESN2 是影响 DR 发生的保护因素。分析其机制,SESN2 可诱导视网膜色素上皮细胞系 ARPE-19 中信号传导与转录激活因子 3 的磷酸化激活,抑制应激相关蛋白转录激活因子 4 和 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白的表达,减轻内质网应激,抑制 ARPE-19 细胞铁死亡的发生,而用磷酸化信号传导与转录激活因子 3 的激活剂 C-TFA 处理 ARPE-19 细胞会削弱 SESN2 对细胞的保护作用,表现为细胞内 Fe²⁺、丙二

醛和活性氧水平升高,并促进细胞铁死亡^[26]。本研究中,血清 GPER1、SESN2 联合对 DR 评估的 AUC 大于单独预测,表明血清 GPER1、SESN2 水平变化对 DR 有一定的预测价值,可作为新的评估指标,帮助临床医生界定 DR 的发生,在早期做出积极的应对措施,预防和延缓病情进展。

综上所述,DR 患者血清 GPER1 升高,SESN2 降低,两者水平的变化与 DR 的风险增加有关,均参与 DR 的发生发展,两者联合对 DR 的发生具有较高的评估价值,尽早、准确的诊断将有助于预防或减少 DR 的发生,提高糖尿病患者的生活质量。本研究也存在一定的局限,由于不同医生对眼底照相结果的判读标准不同,结果可能存在一定的偏倚。有待进一步扩大样本量进行深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张文俊:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;曹芳:分析试验数据,论文审核;孙熠:实施研究过程,资料搜集整理;边黎明:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;蒲延:论文修改

参考文献

- [1] Majety P, Lozada OF, Edem D, et al. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14 (7): 1118-1128. DOI: 10.3389/fendo.2023.1118848.
- [2] 吴洛怡, 郦晓霞, 沈雨, 等. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂类药物防治 2 型糖尿病视网膜病变的研究进展 [J]. *中华眼底病杂志*, 2024, 40 (2): 153-158. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20230424-00184.
- [3] 李啸天, 薛国军, 杨光伦. 沉默 GPER1 表达逆转乳腺癌细胞三苯氧胺耐药的实验研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24 (9): 779-784. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2019.09.003.
- [4] Sohn P, McLaughlin MR, Krishnan P, et al. Stromal interaction molecule 1 maintains beta-cell identity and function in female mice through preservation of G-protein-coupled estrogen receptor 1 signaling [J]. *Diabetes*, 2023, 72 (10): 1433-1445. DOI: 10.2337/di22-0988.
- [5] 魏睿, 耿德勤, 王光胜, 等. 急性脑梗死患者 ADMA、SESN2、内皮素-1、硫氧还蛋白水平变化 [J]. *北华大学学报: 自然科学版*, 2023, 24 (5): 607-612. DOI: 10.11713/j.issn.1009-4822.2023.05.008.
- [6] Song S, Shi C, Bian Y, et al. Sestrin2 remedies podocyte injury via orchestrating TSP-1/TGF-beta1/Smad3 axis in diabetic kidney disease [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 (7): 663-675. DOI: 10.1038/s41419-022-05120-0.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10 (1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [8] 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)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2014. 11. 014.
- [9] Barth T, Helbig H. Diabetic retinopathy[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2021, 238(10): 1143-1159. DOI: 10. 1055/a-1545-9927.
- [10] 周吉, 周伟秀, 祝然然, 等. 从 LncRNA 探讨糖尿病及并发症发病机制与中医药干预研究进展[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(3): 375-379. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2024. 03. 023.
- [11] Guven B, Akdemir Y. The change pattern in serum G protein-coupled estrogen receptor-1 (GPER1) levels during pregnancy with and without gestational diabetes mellitus[J]. Horm Mol Biol Clin Investig, 2021, 43(2): 207-210. DOI: 10. 1515/hmbci-2021-0023.
- [12] Xu F, Ma J, Wang X, et al. The role of G protein-coupled estrogen receptor (GPER) in vascular pathology and physiology[J]. Biomolecules, 2023, 13(9): 1410. DOI: 10. 3390/biom13091410. DOI: 10. 3390/biom13091410.
- [13] Beyoglu A, Kurutas EB, Karakucuk Y, et al. Comparing the effects of serum GPER-1 and oxidant/antioxidant levels on retinopathy in patients with diabetes and healthy individuals: A pilot study[J]. Arq Bras Oftalmol, 2022, 87(1): 311-324. DOI: 10. 5935/0004-2749. 2021-0311.
- [14] Xu Z, Xie W, Feng Y, et al. Positive interaction between GPER and beta-alanine in the dorsal root ganglion uncovers potential mechanisms: mediating continuous neuronal sensitization and neuroinflammation responses in neuropathic pain[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 164-174. DOI: 10. 1186/s12974-022-02524-9.
- [15] Xie L, Cheng Y, Du W, et al. Activation of GPER1 in macrophages ameliorates UUO-induced renal fibrosis[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(12): 818-826. DOI: 10. 1038/s41419-023-06338-2.
- [16] 陈鹤鸣, 张晓军, 陈浩, 等. 阿卡波糖联合西格列汀对 2 型糖尿病患者糖脂代谢紊乱及慢性炎症反应的作用[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(3): 287-292. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 03. 014.
- [17] Tang Z, Li Q, Cheng Q, et al. G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER1) mediates aldosterone-induced endothelial inflammation in a mineralocorticoid receptor-independent manner[J]. Int J Endocrinol, 2021, 20(21): 5575-5597. DOI: 10. 1155/2021/5575927.
- [18] 严晓瑞, 赵贵, 王小玉, 等. 血清 Sestrin2、Resistin 水平与妊娠晚期胎盘早剥及其预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(8): 789-793. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 08. 003.
- [19] 王前, 王翼华. 2 型糖尿病患者血清 Sestrin2、KLF2 水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 海南医学, 2023, 34(23): 3366-3371. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-6350. 2023. 23. 004.
- [20] 焦政, 肖甜甜, 殷晶晶, 等. 2 型糖尿病患者血清 Sestrin2 水平与心血管疾病的关系及其预测价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(18): 3514-3518. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2023. 18. 022.
- [21] Gong L, Wang Z, Wang Z, et al. Sestrin2 as a potential target for regulating metabolic-related diseases[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12(8): 7510-7520. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 751020.
- [22] 洪恺祺, 陈丽, 周忠志, 等. 线粒体自噬在糖尿病慢性并发症发病中作用的研究进展[J]. 中国医药, 2023, 18(11): 1742-1746.
- [23] Zhang X, Luo Z, Li J, et al. Sestrin2 in diabetes and diabetic complications[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14(9): 1274-1286. DOI: 10. 3389/fendo. 2023. 1274686.
- [24] 陈晓丽, 顾丽艳, 承霞, 等. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者血清 PCSK9 及相关生化指标影响的比较[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(7): 694-698. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 07. 011.
- [25] 解靖, 李新章, 索南措, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清肌肉生长抑制素表达及临床意义[J]. 中国医药, 2023, 18(7): 1022-1025.
- [26] Xi X, Chen Q, Ma J, et al. Sestrin2 ameliorates diabetic retinopathy by regulating autophagy and ferroptosis[J]. J Mol Histol, 2024, 55(2): 169-184. DOI: 10. 1007/s10735-023-10180-3.

(收稿日期: 2024-07-20)

(上接 1471 页)

- [19] Amini MA, Karimi J, Khodadadi I, et al. Overexpression of ROMO1 and OMA1 are potentially biomarkers and predict unfavorable prognosis in gastric cancer[J]. J Gastrointest Cancer, 2020, 51(3): 939-946. DOI: 10. 1007/s12029-019-00330-w.
- [20] Wu Z, Zuo M, Zeng L, et al. OMA1 reprograms metabolism under hypoxia to promote colorectal cancer development[J]. EMBO Rep, 2021, 22(1): 50827-50834. DOI: 10. 15252/embr. 202050827.
- [21] 李祥佩, 王屹然, 王军生, 等. 胃癌组织中 Apaf-1、LMO1 表达及其与临床预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(8): 834-839. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 08. 011.
- [22] 魏海峰, 倪志强, 王起来, 等. 人胃癌组织中微小 RNA-126 和解整合素-金属蛋白酶 9 的表达及其与临床病理参数的相关性[J]. 中国医药, 2023, 18(11): 1678-1682.
- [23] Li J, Zhang Y, Sun F, et al. Long noncoding RNA PCGEM1 facilitates tumor growth and metastasis of osteosarcoma by sponging miR-433-3p and targeting OMA1[J]. Orthop Surg, 2023, 15(4): 1060-1071. DOI: 10. 1111/os. 13648.
- [24] 杨季, 彭波, 李军, 等. 联合检测血清长链非编码 RNA 小核仁 RNA 宿主基因 16 和微小 RNA-16-5p 对胃癌的诊断价值[J]. 中国医药, 2021, 16(10): 1475-1479.
- [25] Kong B, Han CY, Kim SI, et al. Prohibitin 1 interacts with p53 in the regulation of mitochondrial dynamics and chemoresistance in gynecologic cancers[J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1): 70-79. DOI: 10. 1186/s13048-022-00999-x.
- [26] Zhu W, Ro J, Zhang LH, et al. OMA1 competitively binds to HSPA9 to promote mitophagy and activate the cGAS-STING pathway to mediate GBM immune escape[J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(4): 8718-8726. DOI: 10. 1136/jitc-2023-008718.

(收稿日期: 2024-07-18)