

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.011

论著 • 临床

血清 TSP-4、Podxl 在糖尿病下肢动脉硬化闭塞症中的表达及与病情程度的相关性

王芳,王文娟,王敏,李钰娇,师伟

基金项目: 青海省卫生健康系统指导性计划(2022-wjzdx-21)

作者单位: 810000 西宁,青海省中医院检验科(王芳、王敏、李钰娇、师伟),内分泌科(王文娟)

通信作者: 师伟, E-mail: 18997238602@163.com



【摘要】 目的 探讨血清血小板反应蛋白-4(TSP-4)、足萼糖蛋白(Podxl)在糖尿病下肢动脉硬化闭塞症(LEASO)中的表达及与病情程度的相关性。方法 选取2021年1月—2024年9月青海省中医院内分泌科收治的糖尿病 LEASO 患者100例(LEASO组),按照1:1比例选取同期收治的单纯糖尿病患者100例(非 LEASO 组)。根据 Fontaine 分期将糖尿病 LEASO 患者分为 Fontaine 分期 I~II 期亚组(58例)和 III~IV 期亚组(42例)。采用酶联免疫吸附法检测血清 TSP-4、Podxl 水平;多因素 Logistic 回归分析糖尿病 LEASO 患者病情程度的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TSP-4、Podxl 水平对糖尿病 LEASO 患者的诊断价值及对 Fontaine 分期 III~IV 期的预测价值。结果 LEASO 组血清 TSP-4、Podxl 水平高于非 LEASO 组($t/P=9.657/<0.001$ 、 $11.720/<0.001$);Fontaine 分期 III~IV 期亚组血清 TSP-4、Podxl 水平高于 I~II 期亚组($t/P=5.346/<0.001$ 、 $6.256/<0.001$);多因素 Logistic 回归分析显示,HbA_{1c}高、TSP-4高、Podxl 高为糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期 III~IV 期的独立危险因素[OR(95%CI)=3.066(1.313~7.159)、3.251(1.425~7.416)、1.112(1.049~1.180)]。踝肱指数(ABI)高为独立保护因素[OR(95%CI)=0.451(0.282~0.722)];ROC 曲线分析显示,血清 TSP-4、Podxl 及二者联合诊断糖尿病 LEASO 的曲线下面积(AUC)分别为0.833、0.841、0.935,二者联合优于各自单独诊断($Z/P=4.372/<0.001$ 、 $3.778/<0.001$);血清 TSP-4、Podxl 水平及二者联合预测糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期 III~IV 期的 AUC 分别为0.788、0.798、0.877,二者联合优于各自单独预测($Z/P=2.450/0.015$ 、 $1.996/0.047$)。结论 糖尿病 LEASO 患者血清 TSP-4、Podxl 水平升高,且与病情程度加重有关,血清 TSP-4、Podxl 水平联合检测对糖尿病 LEASO 诊断和病情评估具有较高价值。

【关键词】 糖尿病;下肢动脉硬化闭塞症;血小板反应蛋白-4;足萼糖蛋白;病情程度;相关性

【中图分类号】 R587.1;R543.5

【文献标识码】 A

The expression of serum TSP-4 and Podxl in diabetic lower extremity arteriosclerosis obliterans and its correlation with disease severity Wang Fang*, Wang Wenjuan, Wang Min, Li Yujiao, Shi Wei.* Department of Laboratory Medicine, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine Qinghai, Xining 810000, China

Funding program: Guidance Program of Qinghai Provincial Health and Wellness System (2022-wjzdx-21)

Corresponding author: Shi Wei, E-mail: 18997238602@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of serum thrombospondin-4 (TSP-4) and podocalyxin (Podxl) in diabetic lower extremity arteriosclerosis obliterans (LEASO) and its correlation with disease severity. **Methods** A total of 100 patients with diabetic LEASO (LEASO group) admitted to the Department of Endocrinology, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2021 to September 2024 were selected, and 100 patients with diabetes alone (non-LEASO group) were matched during the same period at a 1:1 ratio. According to the Fontaine staging system, the diabetic LEASO patients were further divided into a Fontaine stage III-IV subgroup ($n=42$) and a Fontaine stage I-II subgroup ($n=58$). Serum TSP-4 and Podxl levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate unconditional Logistic regression analysis was used to analyze the relationship between serum TSP-4, Podxl levels and the severity of diabetic LEASO. ROC curve analysis was applied to evaluate the diagnostic value of serum TSP-4 and Podxl for diabetic LEASO and their ability to assess Fontaine stage III-IV. **Results** Serum TSP-4 and Podxl levels in the LEASO group were significantly higher than those in the non-LEASO group ($t/P=9.657/<0.001$, $11.720/<0.001$). Compared with the Fontaine stage I-II subgroup, the Fontaine stage III-IV subgroup showed elevated serum TSP-4 and Podxl levels ($t/P=5.346/<0.001$, $6.256/<$

0.001). High HbA_{1c} , high TSP-4, and high Podxl were identified as independent risk factors for Fontaine stage III – IV in diabetic LEASO patients, while a high ankle-brachial index was an independent protective factor [$OR(95\%CI)=3.066(1.313-7.159), 3.251(1.425-7.416), 1.112(1.049-1.180), 0.451(0.282-0.722)$]. The AUC values of serum TSP-4, Podxl, and their combination for predicting diabetic LEASO were 0.833, 0.841, and 0.935, respectively. The combined model was superior to either biomarker alone ($Z/P=4.372/<0.001, 3.778/<0.001$). For evaluating Fontaine stage III – IV in diabetic LEASO patients, the AUC values of serum TSP-4, Podxl, and their combination were 0.788, 0.798, and 0.877, respectively. The combined model showed a higher AUC than TSP-4 or Podxl alone ($Z/P=2.450/0.015, 1.996/0.047$). **Conclusion** Serum TSP-4 and Podxl levels are elevated in patients with diabetic LEASO and are associated with disease severity. The combination of serum TSP-4 and Podxl has high diagnostic and evaluative value for diabetic LEASO.

【Key words】 Diabetes mellitus; Lower extremity arteriosclerosis obliterans; Thrombospondin-4; Podocalyxin; Disease severity; Correlation

糖尿病是以高糖为特征的代谢性疾病,其中 95% 以上为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) [1-2]。糖尿病足溃疡是糖尿病患者下肢非外伤性截肢和死亡的重要原因,其中下肢动脉硬化闭塞症 (lower extremity arteriosclerosis obliterans, LEASO) 是引发糖尿病足的主要因素 [3-4]。因此,及时诊断和评估糖尿病 LEASO 非常重要。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是 LEASO 发生的根本原因 [5]。血小板反应蛋白-4 (thrombospondin-4, TSP-4) 一种细胞外基质糖蛋白,能通过激活炎症反应促进 AS 形成 [6]。Yazman 等 [7] 报道,血清 TSP-4 水平升高有助于外周动脉疾病早期诊断。足萼糖蛋白 (podocalyxin, Podxl) 是一种细胞黏附分子,能通过炎症反应和血管内皮损伤促进 AS 形成 [8]。Shoji 等 [9] 研究指出,血清 Podxl 可能作为 AS 的新型生物标志物。本研究旨在探讨血清 TSP-4、Podxl 在糖尿病 LEASO 中的表达及与病情程度的相关性,以期为指导糖尿病 LEASO 防治提供更多的依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2024 年 9 月青海省中医院内分泌科收治的糖尿病 LEASO 患者 100 例 (LEASO 组),其中男 65 例,女 35 例;年龄 30 ~ 88 (65.14±11.88) 岁;体质指数 (BMI) 21.67 ~ 29.83 (25.29±1.73) kg/m^2 ;糖尿病病程 27 ~ 189 (99.07±34.61) 月;吸烟史 34 例,饮酒史 20 例;高血压 32 例,高脂血症 22 例。按照 1 : 1 比例选取同期收治的单纯糖尿病患者 100 例 (非 LEASO 组),其中男 61 例、女 39 例;年龄 24 ~ 81 (64.36±8.93) 岁;体质指数 21.22 ~ 29.36 (25.12±1.63) kg/m^2 ;糖尿病病程 12 ~ 125 (98.14±32.49) 月。2 组性别、年龄、体质指数、糖尿病病程比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (S2020-050-03 号),患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有完整的临床资料; ③T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》[2] 诊断标准; ④LEASO 符合《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》[10] 诊断标准。(2) 排除标准: ①伴多囊卵巢综合征、性腺功能异常、甲状腺异常等其他内分泌疾病者; ②其他糖尿病类型; ③恶性肿瘤患者; ④合并感染或炎症性疾病; ⑤高血糖高渗透压状态、乳酸酸中毒、糖尿病酮症酸中毒等糖尿病急性并发症患者; ⑥血液系统疾病者; ⑦终末期疾病患者; ⑧精神病患者; ⑨自身免疫性疾病或近 1 个月内使用免疫制剂。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集患者性别、年龄、BMI、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史、合并症、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)、踝肱指数 (ABI) 等。

1.3.2 血清 TSP-4、Podxl 水平检测: 收集所有患者空腹肘静脉血液 4 ml,离心留取上层血清后,采用酶联免疫吸附法检测 TSP-4 (上海彩佑实业有限公司试剂盒,货号: YS06902B)、Podxl (无锡市东林科技发展有限公司试剂盒,货号: DLR-PCX-Hu) 水平。

1.3.3 Fontaine 分期: 通过 Fontaine 分期评估糖尿病 LEASO 患者病情程度。I 期为无症状; II a 期为轻度间歇性跛行; II b 期为中~重度间歇性跛行; III 期为静息痛; IV 期为组织溃疡、坏疽 [10]。根据 Fontaine 分期将糖尿病 LEASO 患者分为 Fontaine 分期 I ~ II 期亚组 (58 例) 和 III ~ IV 期亚组 (42 例)。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验; 计数资料以频数/构成比 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验; 多因素 Logistic 回归分析糖尿病 LEASO 患者病情程度的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线

分析血清 TSP-4、Podxl 水平对糖尿病 LEASO 患者的诊断价值及对 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 TSP-4、Podxl 水平比较 LEASO 组血清 TSP-4、Podxl 水平高于非 LEASO 组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 非 LEASO 组与 LEASO 组糖尿病患者血清 TSP-4、Podxl 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum TSP-4 and Podxl levels between the LEASO group and the non-LEASO group

组 别	例数	TSP-4	Podxl
非 LEASO 组	100	3.17±0.94	9.40±4.07
LEASO 组	100	4.49±1.00	23.94±11.72
t 值		9.657	11.720
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同 Fontaine 分期糖尿病 LEASO 患者临床资料比较 与 Fontaine 分期Ⅰ~Ⅱ期亚组比较,Ⅲ~Ⅳ期亚组高血压比例及 FPG、HbA_{1c}、LDL-C、TSP-4、Podxl 水平升高,ABI 降低($P<0.05$ 或 0.01),见表 2。

表 2 Ⅰ~Ⅱ期亚组与Ⅲ~Ⅳ期亚组糖尿病 LEASO 患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data in diabetic LEASO patients with different disease severities

项 目	Ⅰ~Ⅱ期亚组 ($n=58$)	Ⅲ~Ⅳ期亚组 ($n=42$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]			0.455	0.500
男	39(67.24)	26(61.90)		
女	19(32.76)	16(38.10)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	63.31±13.57	67.67±8.58	1.963	0.053
糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,月)	95.84±37.57	103.52±49.73	0.880	0.381
吸烟史[例(%)]	16(27.59)	18(42.86)	2.532	0.112
饮酒史[例(%)]	9(15.52)	11(26.19)	1.734	0.186
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m^2)	25.04±1.94	25.64±1.34	1.802	0.075
合并症[例(%)]				
高血压	14(24.14)	18(42.86)	3.923	0.048
高脂血症	11(18.97)	11(26.19)	0.741	0.389
FPG($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	8.84±0.98	9.60±1.63	2.688	0.009
HbA _{1c} ($\bar{x}\pm s$,%)	6.02±0.66	6.52±0.86	3.264	0.002
TC($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	5.09±1.64	5.58±1.40	1.548	0.125
TG($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	1.92±0.63	2.08±0.61	1.239	0.218
HDL-C($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	1.15±0.28	1.11±0.27	0.709	0.480
LDL-C($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	2.78±0.66	3.14±0.46	3.064	0.003
ABI($\bar{x}\pm s$)	0.83±0.14	0.70±0.22	3.323	0.001
TSP-4($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	4.09±0.94	5.05±0.79	5.346	<0.001
Podxl($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	18.34±8.53	31.68±12.79	6.256	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析糖尿病 LEASO 患者病情程度的影响因素 以糖尿病 LEASO 患者病情程度(Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期/Ⅰ~Ⅱ期=1/0)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:HbA_{1c}高、TSP-4 高、Podxl 高为糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的独立危险因素,ABI 高为独立保护因素($P<0.05$ 或 0.01),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析糖尿病 LEASO 患者病情程度的影响因素

Tab.3 Unconditional Logistic regression analysis of risk factors for disease severity in diabetic LEASO patients

项 目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
高血压	0.677	0.673	1.012	0.314	1.968	0.526~7.363
FPG 高	0.365	0.241	2.287	0.130	1.441	0.898~2.312
HbA _{1c} 高	1.120	0.433	6.703	0.010	3.066	1.313~7.159
LDL-C 高	0.875	0.475	3.385	0.066	2.398	0.944~6.089
ABI 高	-0.796	0.240	11.014	0.001	0.451	0.282~0.722
TSP-4 高	1.179	0.421	7.850	0.005	3.251	1.425~7.416
Podxl 高	0.107	0.030	12.682	<0.001	1.112	1.049~1.180

2.4 血清 TSP-4、Podxl 水平对糖尿病 LEASO 的诊断价值 绘制血清 TSP-4、Podxl 水平诊断糖尿病 LEASO 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 TSP-4、Podxl 及二者联合诊断糖尿病 LEASO 的 AUC 分别为 0.833、0.841、0.935,二者联合优于各自单独诊断($Z/P=4.372/<0.001$ 、 $3.778/<0.001$),见表 4、图 1。

表 4 血清 TSP-4、Podxl 水平对糖尿病 LEASO 的诊断价值

Tab.4 Diagnostic value of serum TSP-4 and Podxl levels for diabetic LEASO

指 标	Cut-off	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
TSP-4	4.16 $\mu\text{g/L}$	0.833	0.768~0.880	0.752	0.787	0.539
Podxl	20.38 $\mu\text{g/L}$	0.841	0.782~0.893	0.711	0.889	0.600
二者联合		0.935	0.885~0.964	0.813	0.909	0.722

2.5 血清 TSP-4、Podxl 水平对糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的预测价值 绘制血清 TSP-4、Podxl 水平预测糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示:血清 TSP-4、Podxl 水平及二者联合预测糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的 AUC 分别为 0.788、0.798、0.877,二者联合优于各自单独预测($Z/P=2.450/0.015$ 、 $1.996/0.047$),见表 5、图 2。

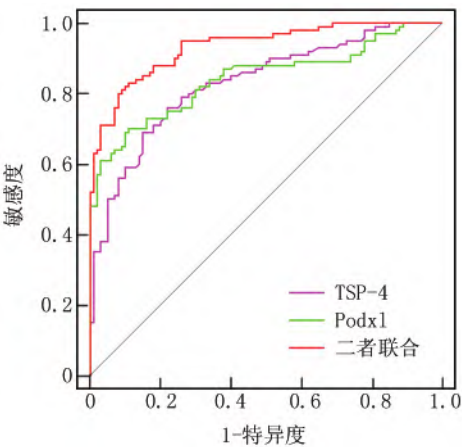


图 1 血清 TSP-4、Podxl 水平诊断糖尿病 LEASO 的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of serum TSP-4 and Podxl levels for the diagnosis of diabetic LEASO

表 5 血清 TSP-4、Podxl 水平对糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期 III ~ IV 期的预测价值
Tab.5 Evaluation value of serum TSP-4 and Podxl levels for Fontaine stage III-IV in patients with diabetic LEASO

指 标	Cut-off	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
TSP-4	4.75 $\mu\text{g/L}$	0.788	0.695~0.863	0.905	0.586	0.491
Podxl	29.16 $\mu\text{g/L}$	0.798	0.706~0.873	0.881	0.638	0.519
二者联合		0.877	0.795~0.935	0.786	0.811	0.597

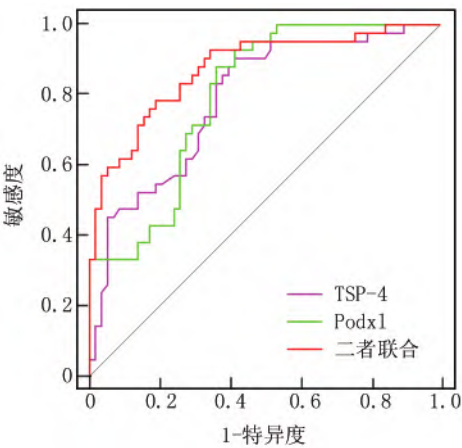


图 2 血清 TSP-4、Podxl 水平评估糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期 III ~ IV 期的 ROC 曲线
Fig.2 ROC curve of serum TSP-4 and Podxl levels for evaluating Fontaine stage III-IV in patients with diabetic LEASO

3 讨 论

糖尿病 LEASO 早中期阶段(Fontaine 分期 I ~ II 期) 病变尚可逆,通过药物和生活方式干预能延缓病

变进展,避免静息痛和溃疡、坏疽发生,晚期阶段(Fontaine 分期 III ~ IV 期) 已经发生严重肢体缺血、溃疡、坏疽,最终需要截肢,并增加多种心脑血管疾病风险,严重威胁患者生命健康^[11-13]。因此,早期识别糖尿病 LEASO 和评估其病情程度是改善其预后的关系。ABI 是目前筛查糖尿病 LEASO 的主要工具,但其可能因动脉钙化或弹性降低等导致假阳性升高,且对早中期 LEASO 的识别准确性较低^[10]。因此迫切需要寻找可以在早期识别糖尿病 LEASO 及病情程度的新生物标志物。

AS 参与糖尿病 LEASO 的发生发展,涉及炎症反应、血管内皮损伤、新生血管生成、氧化应激、血管平滑肌细胞增殖迁移、胰岛素抵抗、脂质代谢异常等多种机制^[14]。TSP-4 是一种大分子糖蛋白,广泛参与细胞间的相互作用、信号传导及血管病理过程^[6]。Frolova 等^[15]首次在小鼠 AS 病变中发现 TSP-4 大量表达,敲除 TSP-4 后能通过减少血管内皮细胞上黏附分子表达和单核细胞趋化蛋白-1、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase p38MAPK)表达,抑制血管炎症反应来减轻 AS。在高脂饮食诱导小鼠 AS 模型中,敲除 TSP-4 可减少内膜中巨噬细胞浸润,上调 TSP-4 能促进巨噬细胞对血管平滑肌细胞的黏附,促进 AS 形成^[16]。另一项实验中,上调 TSP-4 也能增强人和小鼠巨噬细胞的黏附能力,从而诱导 AS 中巨噬细胞积累,促进血管壁炎症反应^[17]。这说明 TSP-4 与 AS 密切相关。Yazman 等^[7]指出,血清 TSP-4 水平可作为外周动脉疾病的辅助诊断指标。但关于血清 TSP-4 水平对糖尿病 LEASO 患者的临床意义尚未可知。本研究中,糖尿病 LEASO 患者血清 TSP-4 水平升高,Fontaine 分期 III ~ IV 期患者血清 TSP-4 水平进一步升高,是糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期 III ~ IV 期的独立危险因素,这说明血清 TSP-4 水平升高与糖尿病 LEASO 发生及病情加重有关。其机制可能为 TSP-4 能增加黏附分子和单核细胞趋化蛋白-1、p38MAPK 等促炎因子表达,损伤血管内皮功能促进 AS 形成,从而导致糖尿病 LEASO 发生和病情加重^[15]。同时,TSP-4 促进巨噬细胞向炎症表型转换,并增强巨噬细胞黏附血管内皮细胞和血管平滑肌细胞的作用,通过血管内皮损伤、血管平滑肌细胞增殖和迁移来促进 AS 形成,增加糖尿病 LEASO 发生风险并导致病变加重^[16-18]。

Podxl 是最初在肾小球足细胞中发现并具有维持足突形态和肾小球滤过功能的跨膜蛋白,当足细胞受损时能从囊泡状结构或微绒毛中释放出来,常被作为糖尿病肾病的早期标志物^[19]。近年研究发现,Podxl

还在血管内皮中广泛表达,尤其是微血管内皮细胞,并参与血管内皮功能调控^[8]。Li 等^[20]通过氧化型低密度脂蛋白处理人主动脉血管平滑肌细胞发现 Podxl 高表达,受到微小 RNA-125b 的靶向调控,微小 RNA-125b 能靶向 Podxl 来抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移,从而抑制闭塞性动脉硬化。Bai 等^[21]研究显示,Podxl 在氧化型低密度脂蛋白建立的人冠状动脉内皮细胞中高表达,下调 Podxl 能减轻内皮细胞炎症反应,从而抑制 AS。Liang 等^[22]研究显示,下调 Podxl 可以减少 AS 小鼠动脉内皮细胞炎症反应和斑块负荷。这说明 Podxl 与 AS 密切相关。故推测血清 Podxl 水平可能与糖尿病 LEASO 有关。本研究中,糖尿病 LEASO 患者血清 Podxl 水平升高,Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期患者血清 Podxl 水平进一步升高,是糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的独立危险因素,这说明血清 Podxl 水平升高与糖尿病 LEASO 发生及病情加重有关。El-Ashmawy 等^[23]研究也指出,T2DM 患者血清 Podxl 水平升高与外周动脉疾病发生相关。其机制可能为 Podxl 能通过上调细胞间黏附分子 1、钙黏蛋白等诱导血管平滑肌细胞增殖和迁移,促进 AS 形成而增加糖尿病 LEASO 风险,并导致病情程度加重^[20]。Podxl 升高能激活 p38MAPK、核因子-κB 等炎症信号通路,增加促炎细胞因子表达,加重炎症反应对血管内皮的损伤和炎症死亡,从而促进 AS 形成,导致糖尿病 LEASO 发生和病情加重^[21-22]。

本研究还发现,HbA_{1c}和 ABI 与糖尿病 LEASO 患者病情程度独立相关。考虑是 HbA_{1c}升高反映糖尿病患者长期血糖控制不佳,长期高血糖可加剧 AS 形成而促进 LEASO 的进展^[24];ABI 升高反映下肢血流更好,说明动脉硬化更轻,因此病情程度更轻^[25]。本研究 ROC 曲线显示,血清 TSP-4、Podxl 水平联合诊断糖尿病 LEASO 的 AUC 及评估糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的 AUC 均大于血清 TSP-4、Podxl 水平单独诊断与评估。这说明血清 TSP-4、Podxl 水平有助于糖尿病 LEASO 诊断和病情评估,且联合检测血清 TSP-4、Podxl 水平能提升诊断和评估价值。

4 结 论

综上所述,血清 TSP-4、Podxl 水平升高与糖尿病 LEASO 发生及病情加重有关,二者联合对糖尿病 LEASO 诊断和病情评估的价值较高。但由于研究设计仍有局限性,本研究无法证明血清 TSP-4、Podxl 水平变化与糖尿病 LEASO 发生发展的因果关系,未来还需进一步实验证实;同时本研究样本量较小可能影响统计的代表性,未来还需多中心研究进一步验证本研

究结果。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王芳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王文娟:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;王敏:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;李钰娇:进行统计学分析;师伟:论文审核

参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 37(1): 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [2] 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.
- [3] 孙佳,高倩,周燕,等.糖尿病足溃疡截肢患者预后预测模型的构建与评估[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(3): 284-288, 293. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.03.011.
- [4] 中国老年医学学会烧伤分会,中华医学会烧伤外科学分会,中国医师协会创面修复专业委员会.糖尿病足溃疡合并下肢血管病变的外科诊疗全国专家共识(2024 版) [J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2024, 40(3): 206-220. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20231122-00202.
- [5] Komai H. Vascular disease and diabetes [J]. *Ann Vasc Dis*, 2024, 17(2): 109-113. DOI: 10.3400/avd.ra.24-00010.
- [6] Genaro K, Luo ZD. Pathophysiological roles of thrombospondin-4 in disease development [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2024, 155(Pt B): 66-73. DOI: 10.1016/j.semedb.2023.06.007.
- [7] Yazman S, Depboylu BC, Saruhan E, et al. New biomarkers (endothelin-1, interleukin-17, and thrombospondin-4) for the diagnosis, assessment of severity, and follow-up of peripheral arterial disease [J]. *Angiology*, 2023, 74(7): 631-639. DOI: 10.1177/00033197231166492.
- [8] Le Tran N, Wang Y, Nie G. Podocalyxin in normal tissue and epithelial cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12): 2863. DOI: 10.3390/cancers13122863.
- [9] Shoji M, Takemoto M, Kobayashi K, et al. Serum podocalyxin levels correlate with carotid intima media thickness, implicating its role as a novel biomarker for atherosclerosis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 245. DOI: 10.1038/s41598-017-18647-6.
- [10] 中华医学会外科学分会血管外科学组.下肢动脉硬化闭塞症诊治指南 [J]. *中华普通外科学文献: 电子版*, 2016, 10(1): 1-18. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2016.01.001.
- [11] Sun J, Deng Q, Wang J, et al. Novel insight into long-term risk of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events following lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 853583. DOI: 10.3389/fcvm.2022.853583.
- [12] 李琳琳,李光新,王宾.保守与介入治疗 Fontaine II 期下肢动脉硬化闭塞症患者近期和远期疗效对比 [J]. *中华普通外科杂志*, 2021, 36(12): 931-935. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20201002-00761.

- [13] Song Y , Zhao Y , Shu Y , et al. Combination model of neutrophil to high-density lipoprotein ratio and system inflammation response index is more valuable for predicting peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients: A cross-sectional study [J]. Front Endocrinol (Lausanne) , 2023 , 14: 1100453. DOI: 10. 3389/fendo. 2023.1100453.
- [14] Mandaglio-Collados D , Marín F , Rivera-Caravaca JM. Peripheral artery disease: Update on etiology , pathophysiology , diagnosis and treatment [J]. Med Clin (Barc) , 2023 , 161(8) : 344-350. DOI: 10. 1016/j.medcli.2023.06.005.
- [15] Frolova EG , Pluskota E , Krukovets I , et al. Thrombospondin-4 regulates vascular inflammation and atherogenesis [J]. Circ Res , 2010 , 107(11) : 1313-1325. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.232371.
- [16] Lv L , Liang W , Ye M , et al. Thrombospondin-4 ablation reduces macrophage recruitment in adipose tissue and neointima and suppresses injury-induced restenosis in mice [J]. Atherosclerosis , 2016 , 247: 70-77. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.005.
- [17] Muppala S , Rahman MT , Krukovets I , et al. The P387 thrombospondin-4 variant promotes accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions [J]. FASEB J , 2020 , 34(9) : 11529-11545. DOI: 10.1096/fj.201901434RRRR.
- [18] Rahman MT , Muppala S , Wu J , et al. Effects of thrombospondin-4 on pro-inflammatory phenotype differentiation and apoptosis in macrophages [J]. Cell Death Dis , 2020 , 11(1) : 53. DOI: 10. 1038/s41419-020-2237-2.
- [19] 申宜梅 , 仲海峰 , 杨小华 , 等. PCX、NGAL、VCAM-1 联合检测对糖尿病肾病的诊断价值研究 [J]. 国际泌尿系统杂志 , 2021 , 41(3) : 498-502. DOI: 10.3760/cma.j.cn431460-20200727-00031.
- [20] Li X , Yao N , Zhang J , et al. MicroRNA-125b is involved in atherosclerosis obliterans in vitro by targeting podocalyxin [J]. Mol Med Rep , 2015 , 12(1) : 561-568. DOI: 10.3892/mmr.2015.3384.
- [21] Bai X , Zhang H , Li Z , et al. Platelet-derived extracellular vesicles encapsulate microRNA-34c-5p to ameliorate inflammatory response of coronary artery endothelial cells via PODXL-mediated P38 MAPK signaling pathway [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis , 2022 , 32(10) : 2424-2438. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.06.013.
- [22] Liang W , Chen J , Zheng H , et al. MiR-199a-5p-containing macrophage-derived extracellular vesicles inhibit SMARCA4 and alleviate atherosclerosis by reducing endothelial cell pyroptosis [J]. Cell Biol Toxicol , 2023 , 39 (3) : 591-605. DOI: 10. 1007/s10565-022-09732-2.
- [23] El-Ashmawy HM , Selim FO , Hosny TAM , et al. Association of serum podocalyxin levels with peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes [J]. J Diabetes Complications , 2019 , 33(7) : 495-499. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.04.003.
- [24] 王冠 , 赵亚男 , 程志新. 2 型糖尿病患者发生下肢动脉硬化闭塞症的危险因素分析 [J]. 中国医药 , 2023 , 18(6) : 855-859. DOI: 10. 3760/j.issn.1673-4777.2023.06.012.
- [25] Ye M , Qian X , Guo X , et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predict severity and prognosis of lower limb atherosclerosis obliterans [J]. Ann Vasc Surg , 2020 , 64: 221-227. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.09.005.

(收稿日期: 2025-04-25)

(上接 825 页)

- [19] Hailati J , Liu ZQ , Zhang YF , et al. Increased cyclic guanosine monophosphate and interleukin-1 β is activated by mitochondrial dysfunction and associated with heart failure in atrial fibrillation patients [J]. Cardiol Res , 2024 , 15 (2) : 108-116. DOI: 10. 14740/cr1613.
- [20] Messaoud-Nacer Y , Culerier E , Rose S , et al. STING agonist diABZI induces PANoptosis and DNA mediated acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. Cell Death Dis , 2022 , 13(3) : 269. DOI: 10.1038/s41419-022-04664-5.
- [21] 李新宇 , 李铁军. cGAS-STING 信号通路在心脏相关疾病中的作用 [J]. 中南药学 , 2022 , 20(9) : 1996-1999. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2022.09.006.
- [22] Li H , Wang X , Luo X , et al. cGAS/STING/NLRP3 signaling pathway-mediated pyroptosis in hypertrophic cardiomyopathy radiotherapy [J]. Front Biosci (Landmark Ed) , 2025 , 30(3) : 26084. DOI: 10.31083/FBL26084.
- [23] Wang X. Inhibition of HtrA2 alleviates inflammatory response and cell apoptosis in lipopolysaccharide-induced acute pneumonia in rats [J]. Mol Med Rep , 2020 , 22(4) : 3127-3134. DOI: 10.3892/mmr. 2020.11410.
- [24] Zi C , Zhu Y , Ma X , et al. BASP1/HTRA2 axis , targeted by miR-7a-5p , exerted a pro-apoptosis role in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Toxicol Appl Pharmacol , 2025 , 502: 117437. DOI: 10.1016/j.taap.2025.117437.
- [25] Zheng J , Long M , Qin Z , et al. Nicorandil inhibits cardiomyocyte apoptosis and improves cardiac function by suppressing the HtrA2/ XIAP/ PARP signaling after coronary microembolization in rats [J]. Pharmacol Res Perspect , 2021 , 9 (1) : e00699. DOI: 10. 1002/prp2.699.
- [26] 朱浩 , 姜剑松 , 顾维立 , 等. 支气管肺泡灌洗联合抗生素降阶梯疗法对重症肺炎患者细胞免疫、炎性反应及肺功能的影响 [J]. 疑难病杂志 , 2024 , 23(2) : 149-153 , 159. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.02.005.
- [27] 王瑞莲 , 张琳 , 李敬婵. 淋巴细胞/单核细胞比值联合乳酸脱氢酶对重症肺炎支原体肺炎患儿发生心肌损伤的预测价值 [J]. 实用心脑血管病杂志 , 2025 , 33(11) : 59-62. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2025.00.250.
- [28] Liao X , Song X , Li J , et al. An injectable co-assembled hydrogel blocks reactive oxygen species and inflammation cycle resisting myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Acta Biomater , 2022 , 149: 82-95. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.06.039.

(收稿日期: 2025-11-12)