

血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白在不同临床分级糖尿病足患者中的水平及其对预后不良的预测价值*

佟成成¹, 赵香君¹, 郑莹¹, 陈子豪¹, 陈翔宇¹, 冀静静², 张杨^{1△}

1. 北京大学第三医院秦皇岛医院内分泌科, 河北秦皇岛 066000; 2. 河北省邯郸市第二医院内分泌科, 河北邯郸 056001

摘要:目的 探讨血清缺血修饰白蛋白(IMA)、Gremlin-1、镍纹样蛋白在不同临床分级糖尿病足(DF)患者中的水平及其对预后不良的预测价值。方法 选取2022年5月至2024年10月北京大学第三医院秦皇岛医院收治的198例DF患者为DF组,另选取同期在北京大学第三医院秦皇岛医院就诊的152例无糖尿病相关并发症的单纯2型糖尿病(T2DM)患者作为对照组。随访6个月,根据预后情况将198例DF患者分为预后不良组和预后良好组。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白水平。采用多因素 Logistic 回归分析 DF 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白对 DF 患者预后不良的预测价值。结果 DF 组糖化血红蛋白及血清 IMA、Gremlin-1 水平高于对照组,血清镍纹样蛋白水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Wagner 分级为 4 级的 DF 患者血清 IMA、Gremlin-1 水平高于 Wagner 分级为 1、2、3 级的患者,Wagner 分级为 3 级的 DF 患者血清 IMA、Gremlin-1 水平高于 Wagner 分级为 1、2 级的患者,Wagner 分级为 2 级的 DF 患者血清 IMA、Gremlin-1 水平高于 Wagner 分级为 1 级的患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Wagner 分级为 4 级的 DF 患者血清镍纹样蛋白水平低于 Wagner 分级为 1、2、3 级的患者,Wagner 分级为 3 级的 DF 患者血清镍纹样蛋白水平低于 Wagner 分级为 1、2 级的患者,Wagner 分级为 2 级的 DF 患者血清镍纹样蛋白水平低于 Wagner 分级为 1 级的患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。预后不良组血清 IMA、Gremlin-1 水平高于预后良好组,血清镍纹样蛋白水平低于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。预后不良组 Wagner 分级为 3~4 级、有血管病变、有周围神经病变的患者占比及降钙素原水平高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,降钙素原、IMA、Gremlin-1 水平升高及 Wagner 分级为 3~4 级是 DF 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$),镍纹样蛋白水平升高为 DF 患者预后不良的保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白联合预测 DF 患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.925,大于血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白单独预测的 AUC($P < 0.05$)。结论 血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白水平与 DF 患者病情分级紧密相关,且 3 项指标联合检测对 DF 患者预后不良的预测价值较高。

关键词:糖尿病足; 镍纹样蛋白; 缺血修饰白蛋白; Gremlin-1; 预后

中图分类号:R587.2;R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2026)09-1165-07

The levels of serum IMA, Gremlin-1 and meteorin-like protein in patients with different clinical grades of diabetic foot and their predictive value for poor prognosis*

TONG Chengcheng¹, ZHAO Xiangjun¹, ZHENG Ying¹, CHEN Zihao¹, CHEN Xiangyu¹,
JI Jingjing², ZHANG Yang^{1△}

1. Department of Endocrinology, Qinhuangdao Hospital of Peking University Third Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066000, China; 2. Department of Endocrinology, the Second Hospital of Handan City, Handan, Hebei 056001, China

Abstract: Objective To investigate the levels of serum ischemia-modified albumin (IMA), Gremlin-1 and meteorin-like protein in patients with different clinical grades of diabetic foot (DF) and their predictive value for poor prognosis. **Methods** A total of 198 patients with DF admitted to Qinhuangdao Hospital of Peking University Third Hospital from May 2022 to October 2024 were selected as the DF group, and 152 patients with simple type 2 diabetes mellitus (T2DM) without diabetes-related complications who visited Qinhuangdao

* 基金项目:河北省邯郸市科学技术研究与发展计划项目(24422083122ZC)。

作者简介:佟成成,女,副主任医师,主要从事中西医结合治疗糖尿病临床疗效方向的研究。△ 通信作者,E-mail:544396@163.com。

引用格式:佟成成,赵香君,郑莹,等.血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白在不同临床分级糖尿病足患者中的水平及其对预后不良的预测价值[J]. 检验医学与临床,2026,23(9):1165-1171.

Hospital of Peking University Third Hospital during the same period were selected as the control group. The patients were followed up for 6 months, and the 198 DF patients were divided into the poor prognosis group and the good prognosis group according to the prognosis. The levels of serum IMA, Gremlin-1 and meteorin-like protein in the patients were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in DF patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum IMA, Gremlin-1 and meteorin-like protein for poor prognosis in DF patients. **Results** The levels of glycated hemoglobin and serum IMA, Gremlin-1 in the DF group were higher than those in the control group, while the level of serum meteorin-like protein was lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum IMA and Gremlin-1 in DF patients with Wagner grade 4 were higher than those in patients with Wagner grades 1, 2 and 3, and the levels of serum IMA and Gremlin-1 in DF patients with Wagner grade 3 were higher than those in patients with Wagner grades 1 and 2, and the levels of serum IMA and Gremlin-1 in DF patients with Wagner grade 2 were higher than those in patients with Wagner grade 1, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). The level of serum meteorin-like protein in DF patients with Wagner grade 4 was lower than that in patients with Wagner grades 1, 2 and 3, and the level of serum meteorin-like protein in DF patients with Wagner grade 3 was lower than that in patients with Wagner grades 1 and 2, and the level of serum meteorin-like protein in DF patients with Wagner grade 2 was lower than that in patients with Wagner grade 1, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). The levels of serum IMA and Gremlin-1 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the level of serum meteorin-like protein was lower than that in the good prognosis group, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). The proportions of patients with Wagner grades 3-4, vascular lesions, peripheral neuropathy and the level of procalcitonin in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that elevated procalcitonin, IMA, Gremlin-1 levels and Wagner grade 3-4 were risk factors for poor prognosis in DF patients ($P < 0.05$), and elevated meteorin-like protein level was a protective factor for poor prognosis in DF patients ($P < 0.05$). The result of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for the combined prediction of poor prognosis in DF patients by serum IMA, Gremlin-1 and meteorin-like protein was 0.925, which was greater than the AUC of each of these three indicators when used alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum IMA, Gremlin-1 and meteorin-like protein are closely related to the disease grade of DF patients, and the combined detection of these three indicators has a high predictive value for poor prognosis in DF patients.

Key words: diabetic foot; meteorin-like protein; ischemia-modified albumin; Gremlin-1; prognosis

糖尿病足(DF)是糖尿病的一种严重慢性并发症,发生率较高,其发生与足部血管和神经病变引起的血供障碍、感觉与运动功能异常有关,吸烟、性别等因素会影响 DF 的发生^[1-2]。DF 发病初期会出现下肢发凉、麻木、疼痛等,常伴随溃疡、坏疽,影响行走,严重者需要截肢^[3]。DF 的治疗需在控制血糖的基础上进行抗血小板、抗感染等对症治疗,轻度 DF 患者经系统化治疗可能治愈,严重者只能控制病情进展,治愈率低^[4-5]。因此,筛选可精准评估 DF 病情、预测预后的生物标志物,成为临床诊疗的迫切需求。

有研究报道,缺血修饰白蛋白(IMA)是组织缺血的敏感指标,其水平在血管损伤早期升高^[6], Gremlin-1 为骨形态发生蛋白拮抗剂,参与炎症调控与组织修复障碍过程^[7], 镍纹样蛋白与细胞凋亡和氧化应激密切相关^[8]。IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白均在慢性创面愈合中发挥潜在作用,且在糖尿病相关并发症领域已具备一定研究基础^[9-11],但目前 3 项指标在 DF 领

域的报道较少。鉴于此,本研究分析了血清 IMA、Gremlin-1 和镍纹样蛋白水平与 DF 患者临床分级及预后的关系,旨在为 DF 的临床诊疗和预后改善提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 5 月至 2024 年 10 月北京大学第三医院秦皇岛医院收治的 198 例 DF 患者为 DF 组。纳入标准:(1)合并 2 型糖尿病(T2DM),且符合《中国糖尿病足诊治指南》^[12]中 DF 的诊断标准;(2)入院前未接受 DF 相关治疗;(3)依从性良好,能够配合治疗。排除标准:(1)入院时为 Wagner 5 级,需要截肢;(2)合并恶性肿瘤;(3)近 6 个月有手术史;(4)合并严重肝、肾功能障碍;(5)合并其他部位感染;(6)合并糖尿病急性并发症;(7)存在沟通障碍;(8)失访。另选取同期在北京大学第三医院秦皇岛医院就诊的 152 例无糖尿病相关并发症的单纯 T2DM 患者作为对照组。本研究经北京大学第三医院秦皇岛医

院医学伦理委员会审核批准[(2022)伦审(生物)第(17)号],所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白水平检测 采集所有患者入院就诊时空腹静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心 15 min 后收集血清,采用武汉华美生物工程有限公司生产的 IMA(货号:CSB-E09594h)、Gremlin-1(货号:CSB-EL009892HU)和镍纹样蛋白(货号:CSB-EL013718HU)酶联免疫吸附试验试剂盒(批内变异系数<8%,批间变异系数<10%)检测血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白水平,于 450 nm 处检测吸光度,每个样品检测 3 次取平均值,试验由同一批检测员完成。

1.2.2 基线资料收集 收集 DF 组入院诊断时检测的白细胞计数、降钙素原(PCT)水平及 Wagner 分级(0 级:高危足;1 级:浅表溃疡;2 级:深部溃疡;3 级:深部溃疡伴骨髓炎/脓肿;4 级:局部坏疽;5 级:全足坏疽)、血管病变、周围神经病变情况,并记录对照组和 DF 组的体质量指数、糖尿病病程、性别、年龄、空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、吸烟史、饮酒史及合并症(高血压、高脂血症)。

1.2.3 随访 自 DF 患者入组起,对其进行 6 个月随访(门诊复查,每 3 个月 1 次),期间若出现溃疡组织持续不愈合、需要截肢或死亡定义为预后不良,溃疡组织愈合或不断缩小、渗出液减少定义为预后良好。随访终点为需要截肢/死亡或随访期满,根据预后情况,将 DF 患者分为预后良好组和预后不良组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件分析数据。计数资料以例数或百分率表示,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,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 DF 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白对 DF 患者预后不良的预测价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 DeLong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DF 组和对照组临床资料比较 DF 组 HbA1c 及血清 IMA、Gremlin-1 水平高于对照组,血清镍纹样蛋白水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 DF 组和对照组临床资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	有吸烟史	有饮酒史	合并高血压
		男	女					
对照组	152	85(55.92)	67(44.08)	63.44±6.42	23.39±2.45	44(28.95)	49(32.24)	46(30.26)
DF 组	198	104(52.53)	94(47.47)	64.17±6.68	23.68±2.52	67(33.84)	62(31.31)	51(25.76)
χ^2/t		0.399		-1.031	-1.080	0.950	0.034	0.871
<i>P</i>		0.528		0.303	0.281	0.330	0.854	0.351

组别	n	合并高脂血症	糖尿病病程 (年)	空腹血糖 (mmol/L)	HbA1c (%)	IMA (IU/mL)	Gremlin-1 (ng/mL)	镍纹样蛋白 (ng/mL)
DF 组	198	113(57.07)	7.94±1.96	7.99±1.28	8.31±1.42	76.51±14.83	1.77±0.33	3.01±0.59
χ^2/t		0.685	-1.745	-1.715	-2.468	-20.821	-24.469	14.283
<i>P</i>		0.408	0.082	0.087	0.014	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同 Wagner 分级 DF 患者血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白水平比较 Wagner 分级为 4 级的 DF 患者血清 IMA、Gremlin-1 水平高于 Wagner 分级为 1、2、3 级的患者,Wagner 分级为 3 级的 DF 患者血清 IMA、Gremlin-1 水平高于 Wagner 分级为 1、2 级的患者,Wagner 分级为 2 级的 DF 患者血清 IMA、Gremlin-1 水平高于 Wagner 分级为 1 级的患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Wagner 分级为 4 级的 DF 患者血清镍纹样蛋白水平低于 Wagner 分级为 1、2、3 级的患者,Wagner 分级为 3 级的 DF 患者血清镍纹样蛋白水平低于 Wagner 分级为 1、2 级的患者,Wagner 分级为 2 级的 DF 患者血清镍纹样蛋白水平低于 Wagner 分级为 1 级的患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同 Wagner 分级 DF 患者血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

Wagner 分级	n	IMA (IU/mL)	Gremlin-1 (ng/mL)	镍纹样蛋白 (ng/mL)
1 级	43	59.84±10.43	1.32±0.20	3.56±0.57
2 级	69	72.71±11.82 ^a	1.61±0.24 ^a	3.17±0.46 ^a
3 级	62	83.30±14.05 ^{ab}	2.09±0.31 ^{ab}	2.73±0.42 ^{ab}
4 级	24	99.77±16.39 ^{abc}	2.21±0.37 ^{abc}	2.31±0.38 ^{abc}
<i>F</i>		57.656	95.042	48.202
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Wagner 分级为 1 级的患者比较,^a $P < 0.05$;与 Wagner 分级为 2 级的患者比较,^b $P < 0.05$;与 Wagner 分级为 3 级的患者比较,^c $P < 0.05$ 。

2.3 预后良好组、预后不良组血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白水平比较 预后良好组有 144 例患者,预后不良组有 54 例患者,预后不良发生率为 27.27% (54/198)。预后不良组血清 IMA、Gremlin-1 水平高于预后良好组,血清镍纹样蛋白水平低于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 预后良好组、预后不良组血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IMA (IU/mL)	Gremlin-1 (ng/mL)	镍纹样蛋白 (ng/mL)
预后良好组	144	72.04±12.84	1.68±0.28	3.18±0.54
预后不良组	54	88.45±13.16	2.01±0.33	2.55±0.47
t		-7.955	-7.026	7.563
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 预后良好组、预后不良组基线资料比较 预后

表 4 预后良好组、预后不良组基线资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	有吸烟史	有饮酒史	合并高血压
		男	女					
预后良好组	144	71(49.31)	73(50.69)	63.75±6.51	23.58±2.49	44(30.56)	42(29.17)	39(27.08)
预后不良组	54	33(61.11)	21(38.89)	65.28±6.79	23.96±2.56	23(42.59)	20(37.04)	12(22.22)
χ^2/t		2.195		-1.456	-0.949	2.542	1.131	0.485
P		0.138		0.147	0.344	0.111	0.288	0.486

组别	n	合并高脂血症	有血管病变	有周围神经病变	Wagner 分级	
					1~2 级	3~4 级
预后良好组	144	77(53.47)	80(55.56)	105(72.92)	98(68.06)	46(31.94)
预后不良组	54	36(66.67)	39(72.22)	48(88.89)	14(25.93)	40(74.07)
χ^2/t		2.791	4.549	5.705		28.371
P		0.095	0.033	0.017		<0.001

组别	n	糖尿病病程(年)	空腹血糖(mmol/L)	HbA1c(%)	PCT(ng/mL)	白细胞计数($\times 10^9/L$)
预后良好组	144	7.78±1.89	7.90±1.25	8.21±1.37	0.65±0.14	10.83±2.23
预后不良组	54	8.35±2.04	8.24±1.33	8.57±1.46	0.79±0.18	11.42±2.29
χ^2/t		-1.849	-1.675	-1.617	-5.777	-1.646
P		0.066	0.096	0.107	<0.001	0.101

表 5 多因素 Logistic 回归分析 DF 患者预后不良的影响因素

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
模型 1							
Wagner 分级	1~2 级=0,3~4 级=1	1.377	0.309	19.866	<0.001	3.964	2.163~7.264
PCT	原值输入	0.469	0.165	8.071	0.004	1.598	1.156~2.208
IMA	原值输入	0.545	0.161	11.444	0.001	1.724	1.257~2.364
Gremlin-1	原值输入	0.711	0.196	13.177	<0.001	2.037	1.387~2.991
镍纹样蛋白	原值输入	-0.185	0.054	11.753	0.001	0.831	0.748~0.924
常数项	-	-6.259	2.173	20.937	<0.001	<0.001	-
模型 2							
IMA	原值输入	0.425	0.156	7.431	0.006	1.530	1.127~2.077

不良组 Wagner 分级为 3~4 级、有血管病变、有周围神经病变的患者占比及 PCT 水平高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 DF 患者预后不良的影响因素 以 DF 患者预后情况(不良=1,良好=0)作为因变量,将表 3、4 中差异有统计学意义的指标作为自变量,采用逐步向后法筛选变量,剔除血管病变及周围神经病变后,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,PCT、IMA、Gremlin-1 水平升高及 Wagner 分级为 3~4 级是 DF 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$),镍纹样蛋白水平升高为 DF 患者预后不良的保护因素($P < 0.05$)。为评估血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白单独成模的预测价值(用于后续 ROC 曲线分析),另行拟合仅含血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白的简化模型,结果显示,血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白与 DF 患者预后不良相关($P < 0.05$)。见表 5。

续表 5 多因素 Logistic 回归分析 DF 患者预后不良的影响因素

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
Gremlin-1	原值输入	0.509	0.164	9.618	0.002	1.663	1.206~2.293
镍纹样蛋白	原值输入	-0.143	0.045	10.058	0.002	0.867	0.794~0.947
常数项	-	-2.036	1.697	12.259	0.001	-	-

注:模型 1 为全模型;模型 2 为拟拟合含 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白的简化模型,用于后续 ROC 曲线分析;-表示无数据。

2.6 血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白对 DF 患者预后不良的预测价值 以 DF 患者是否预后不良(否=0,是=1)为状态变量,以血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白单项及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白单独预测 DF 患者预后不良的 AUC 分别为 0.811、0.763、0.807。根据模型 2 的多因素 Logistic 回归分析结果,

构建模型: $\text{Logit}(P) = 0.425 \times X_{\text{IMA}} + 0.509 \times X_{\text{Gremlin-1}} - 0.143 \times X_{\text{镍纹样蛋白}} - 2.036$ 。血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白联合预测 DF 患者预后不良的 AUC 为 0.925,大于血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白单独预测的 AUC($Z=3.827, 4.399, 3.913$, 均 $P < 0.05$)。见表 6。

表 6 血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白对 DF 患者预后不良的预测价值

指标	AUC	P	最佳截断值	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
IMA	0.811	<0.001	77.21 IU/mL	0.749~0.863	77.78	68.75	0.465
Gremlin-1	0.763	<0.001	1.75 ng/mL	0.698~0.821	75.93	67.36	0.433
镍纹样蛋白	0.807	<0.001	2.79 ng/mL	0.745~0.859	72.22	74.31	0.465
3 项联合	0.925	<0.001	-	0.879~0.958	85.19	87.50	0.727

3 讨论

DF 患者的预后受多种因素影响,包括溃疡程度、血管病变情况、治疗反应等^[13]。本研究纳入的 198 例 DF 患者经过 6 个月的治疗与随访,27.27% 的患者病情未见好转,部分患者需要截肢。王梦竹等^[14] 研究报道,150 例 DF 患者中预后不良发生率为 31.33%(47/150),略高于本研究 DF 患者预后不良的发生率,提示 DF 患者整体预后不佳。探讨血清 IMA、Gremlin-1、镍纹样蛋白与 DF 患者临床分级和预后的关系对临床诊疗具有一定指导价值。

IMA 由 585 个氨基酸组成,主要在组织缺血时生成,在心肌缺血、脑缺血等相关疾病中水平升高,也可作为炎症反应标志物^[15-16]。白如君等^[17] 研究报道,糖尿病周围神经病变患者经治疗后血清 IMA 水平降低。也有研究发现,IMA 是评估外周动脉疾病发生及病情进展的标志物^[18]。本研究中,DF 组血清 IMA 水平高于对照组,与 ALAY 等^[19] 研究报道结果基本一致,提示 IMA 与 DF 的发生有关,且本研究中 Wagner 分级为 4 级的 DF 患者血清 IMA 水平高于 Wagner 分级为 1、2、3 级的患者,Wagner 分级为 3 级的 DF 患者血清 IMA 水平高于 Wagner 分级为 1、2 级的患者,Wagner 分级为 2 级的 DF 患者血清 IMA 水平高于 Wagner 分级为 1 级的患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。既往研究也表明,IMA 有助于评估 DF 严重程度,提示 IMA 水平与 DF 病情有关^[20]。本研究进一步分析 IMA 与 DF 患者预后的关系,结果显示,IMA 水平越高,预后不良的风险也越高,分析认为,IMA 水平越高,组织缺血和微血管功能障碍越严重,因此不利于预后。ROC 曲线分析结果显示,IMA 单独预测 DF 患者预后不良的

灵敏度为 77.78%,AUC 为 0.811,提示 IMA 对 DF 患者预后不良具有预测价值。

人 Gremlin-1 编码基因位于染色体 15q13~q15 区域,是由 184 个氨基酸组成的蛋白,Gremlin-1 能够调控胚胎发育、炎症反应、细胞增殖等^[21]。目前,Gremlin-1 与糖尿病及其相关并发症的相关研究已有报道^[22],例如血糖控制不佳的 T2DM 患者 Gremlin-1 水平高于血糖控制良好者^[23]。但 Gremlin-1 与 DF 的关系仍不够明确。本研究结果显示,DF 患者血清 Gremlin-1 水平高于单纯 T2DM 患者,且 Wagner 分级为 4 级的 DF 患者血清 Gremlin-1 水平高于 Wagner 分级为 1、2、3 级的患者,Wagner 分级为 3 级的 DF 患者血清 Gremlin-1 水平高于 Wagner 分级为 1、2 级的患者,Wagner 分级为 2 级的 DF 患者血清 Gremlin-1 水平高于 Wagner 分级为 1 级的患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这与前人研究结果存在相似之处^[10],提示 Gremlin-1 与 DF 的发生和发展密切相关。目前,虽然已有研究表明,Gremlin-1 可作为预测 DF 患者截肢风险的生物标志物^[24],但并未对相关机制进行探讨。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 Gremlin-1 水平升高是 DF 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$),推测 Gremlin-1 通过介导炎症反应、干扰组织修复影响预后。ROC 曲线分析结果显示,血清 Gremlin-1 单独预测 DF 患者预后不良的 AUC 为 0.763,提示其在 DF 患者预后中具有一定预测价值,但区分度不高。

镍纹样蛋白由 311 个氨基酸组成,相对分子质量为 28×10^3 ,在皮肤、心脏等组织中广泛表达,能够促进肌肉修复、减轻炎症反应、影响糖代谢^[25-26]。陈丽

莉等^[27] 报道, 镍纹样蛋白高水平与 T2DM 患者微血管并发症的发生有关。本研究结果显示, DF 组血清镍纹样蛋白水平低于对照组, 提示镍纹样蛋白水平与 DF 的发生有关, 与陈雨莉等^[27] 研究结果存在偏倚。王晨鸽等^[28] 研究表明, DF 患者血清镍纹样蛋白水平降低, 镍纹样蛋白水平升高是其预后不良的保护因素, 与本研究结果较为一致。MENG 等^[29] 研究发现, 在 DF 小鼠模型中, 镍纹样蛋白通过调控肝激酶 B1/AMP 活化的蛋白质激酶信号通路抑制线粒体损伤, 从而缓解小鼠氧化应激, 有望成为治疗 DF 的潜在靶点。本研究 ROC 曲线分析显示, 血清镍纹样蛋白单独预测 DF 患者预后不良的 AUC 为 0.807, 提示其在 DF 患者预后中具有一定预测价值。进一步分析结果显示, 血清 IMA、Gremlin-1 和镍纹样蛋白联合预测 DF 患者预后不良的 AUC 为 0.925, 灵敏度和特异度均 >85.00%, 提示 3 项联合预测效能较佳。本研究结果还显示, Wagner 分级及 PCT 水平与 DF 患者预后密切相关, Wagner 分级及 PCT 水平越高, 预后不良风险越高。以上结果提示, 镍纹样蛋白不仅参与 DF 的病理进程, 还是评估 DF 患者预后的潜在生物标志物, 其与 IMA、Gremlin-1 联合检测可为 DF 的风险分层和个体化干预提供更精准的依据, 同时 Wagner 分级及 PCT 可作为辅助评估指标, 共同助力 DF 患者的预后管理。唐晓静等^[30] 研究表明, 空腹血糖和 HbA1c 也是影响 DF 患者预后的因素, 然而本研究中不同预后患者空腹血糖和 HbA1c 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可能与样本量、患者病情分期差异等因素有关, 有待增加样本量进行验证。

综上所述, DF 患者血清 IMA、Gremlin-1 水平升高, 镍纹样蛋白水平降低, 血清 IMA、Gremlin-1 和镍纹样蛋白与 DF 患者病情分级和预后密切相关, 且 3 项指标联合预测 DF 患者预后不良的效能较佳。本研究为单中心研究, IMA、Gremlin-1 和镍纹样蛋白在 DF 中的具体作用有待进一步探讨, 预测效能有待继续收集病例进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 佟成成: 研究方案的概念设计与技术路线制订, 撰写论文; 赵香君、郑莹: 参与试验方法优化、验证试验数据的准确性与可重复性; 陈子豪: 整理文献综述与参考文献格式规范; 陈翔宇、冀静静: 协助绘制统计图表; 张杨: 提供实验室平台与相关技术指导、审核论文整体逻辑、数据真实性及结论科学性。

参考文献

[1] DU Y Q, WANG J, FAN W J, et al. Preclinical study of diabetic foot ulcers: from pathogenesis to vivo/vitro models and clinical therapeutic transformation[J]. *Int Wound J*, 2023, 20(10): 4394-4409.

[2] LIM Q H, LOY L C W, ABDUL H H, et al. Di-

abetic foot ulcer in the western pacific region: current data on ulceration rates and microbial profiles, gaps and charting strategies[J]. *Primary Care Diabetes*, 2025, 19(2): 133-142.

- [3] GAZZARUSO C, MONTALCINI T, GALLO-TTI P, et al. Impact of microvascular complications on the outcomes of diabetic foot in type 2 diabetic patients with documented peripheral artery disease[J]. *Endocrine*, 2023, 80(1): 71-78.
- [4] ARAGÓN-SÁNCHEZ J, VÍQUEZ-MOLINA G, LÓ-PEZ-VALVERDE M E, et al. Conservative surgery for diabetic foot osteomyelitis is not associated with longer survival time without recurrence of foot ulcer when compared with amputation[J]. *Int J Lower Extrem Wounds*, 2023, 22(2): 328-331.
- [5] LANTIS I J, LULLOVE E J, LIDEN B, et al. Final efficacy and cost analysis of a fish skin graft vs standard of care in the management of chronic diabetic foot ulcers: a prospective, multicenter, randomized controlled clinical trial[J]. *Wounds*, 2023, 35(4): 71-79.
- [6] LE Q F, LIU J, CHEN L. The value of serum lipoprotein-associated phospholipase A2, ischemia-modified albumin, and cystatin C in predicting coronary heart disease risk: a single center retrospective cohort study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(21): 10730-10735.
- [7] HU Y, LI M, CHEN X Y, et al. Gastrodin ameliorates the inflammation, oxidative stress, and extracellular matrix degradation of IL-1 β -mediated fibroblast-like synoviocytes via suppressing the gremlin-1/NF- κ B pathway[J]. *Discov Med*, 2024, 36(186): 1441-1452.
- [8] COSTA J J, COOMANS D B A, MUSUAYA A E, et al. Exercise-induced meteorin-like protein protects human pancreatic beta cells from cytokine-induced apoptosis[J]. *Diabetologia*, 2025, 68(7): 1524-1529.
- [9] GHAREGHANI O, GHAREGHANI S, TAK-HSHID M A. Diagnostic values of ischemia modified albumin in diabetes-related complications: a narrative review[J]. *J Diabet Metab Dis*, 2023, 22(1): 35-46.
- [10] DEL CUORE A, PIPITONE R M, CASUCCIO A, et al. Metabolic memory in diabetic foot syndrome (DFS): MICRO-RNAS, single nucleotide polymorphisms (SNPs) frequency and their relationship with indices of endothelial function and adipo-inflammatory dysfunction

- [J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1):148.
- [11] ERDOGAN E, YETISGEN A, KESKIN L, et al. Bacteriological profile of diabetic foot ulcers and analysis of serum meteorin levels[J]. Mol Biol Rep, 2025, 52(1):323.
- [12] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会, 国际血管联盟中国分部糖尿病足病专家委员会. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(1):19-27.
- [13] XU S, WANG Y J, HU Z S, et al. Effects of neutrophil-to-lymphocyte ratio, serum calcium, and serum albumin on prognosis in patients with diabetic foot [J]. Int Wound J, 2023, 20(5):1638-1646.
- [14] 王梦竹, 王淑文, 董晓芬, 等. 血清 SDF-1 α , CXCR4 与糖尿病足溃疡感染、病情程度及预后的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(17):1846-1850.
- [15] ZHAO C Y, LIU T Z, WEI H, et al. Serum oxidative stress factors predict myocardial ischemia reperfusion injury after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus [J]. Postep Kardiol Inter, 2023, 19(4):333-342.
- [16] 邹艳, 陈旖旎, 赵国兰, 等. 心肌缺血患者血清高敏肌钙蛋白 I 和缺血修饰白蛋白表达水平及诊断价值分析[J]. 国际心血管病杂志, 2022, 49(3):186-188.
- [17] 白如君, 张虎, 陈琦. 灯盏花素联合贝前列素治疗糖尿病周围神经病变的临床效果及对血清高迁移率族蛋白 B1 和缺血修饰白蛋白水平的影响[J]. 中国医药, 2022, 17(1):64-67.
- [18] ÖZSIN K K, ENGIN M, SANRI U S, et al. Evaluation of the relationship between adjusted ischemia-modified albumin and the presence and severity of peripheral artery disease [J]. Vascular, 2024, 32(3):603-611.
- [19] ALAY H, LALOGLU E, KESMEZ C F. An evaluation of ischaemia-modified albumin levels in the development of diabetic foot ulcer[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(9):e14589.
- [20] OZKAN S, ADANAS C, ALP H H. Is ischaemia-modified albumin a biomarker in wagner classification in diabetic foot ulcers [J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(12):e14830.
- [21] DEISCHINGER C, BASTIAN M, LEITNER K, et al. Gremlin-1 in pregnancy and postpartum: relation to the fatty liver index, markers of bone health, glucose metabolism and gestational diabetes mellitus status [J]. Acta Diabetologica, 2023, 60(12):1699-1707.
- [22] 顾恬, 赵丽, 邓霞, 等. Gremlin 1 在糖脂代谢及其相关疾病中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(27):43-46.
- [23] AL-REGAIEY K A, HABIB S S, ALSHAMASI A R, et al. Relationship of plasma gremlin 1 levels with body adiposity and glycemic control in saudi female type 2 diabetes patients [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2022, 15:3429-3436.
- [24] AÇIK Ş, ÇETINKALP Ş, ASLAN Ç G, et al. Gremlin-1 and wagner classification: potential biomarker for amputation in diabetic foot patients [J]. Int J Low Extrem Wounds, 2025, 24(3):577-585.
- [25] LIU J J, DIAO L W, XIA W Y, et al. Meteorin-like protein elevation post-exercise improved vascular inflammation among coronary artery disease patients by downregulating NLRP3 inflammasome activity [J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(24):14720-14732.
- [26] MORADI N, FADAEI R, ROOZBEHKIA M, et al. Meteorin-like protein and asprosin levels in children and adolescents with obesity and their relationship with insulin resistance and metabolic syndrome [J]. Lab Med, 2023, 54(5):457-463.
- [27] 陈丽莉, 吴翔, 寻英, 等. 肥胖 2 型糖尿病患者脂肪因子水平、内脏脂肪指数与血糖波动及糖尿病微血管并发症的关系 [J]. 中国临床保健杂志, 2024, 27(1):85-89.
- [28] 王晨鸽, 王晓东, 骆玉明, 等. 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 [J]. 疑难病杂志, 2025, 24(4):412-417.
- [29] MENG X J, PU Z C, HE J J, et al. Metrnl ameliorates ferroptosis in model of diabetic foot ulcer through the inhibition of mitochondrial damage via LKB1/AMPK signaling [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2025, 133(3):120-132.
- [30] 唐晓静, 齐丽伟, 吴艳丽, 等. 老年糖尿病足溃疡患者血清 lncRNA H19、lncRNA GAS5 表达与病情严重程度及预后的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(21):5216-5219.