

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.20.021

血清鸢尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 联合检测对 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的预测价值

高永强, 梁 娜[△]

陕西省神木市医院内分泌科, 陕西榆林 719300

摘要:目的 探讨血清鸢尾素、成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)联合检测对 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的预测价值。方法 选取 2019 年 10 月至 2022 年 10 月在该院就诊的 98 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,根据患者有无糖尿病视网膜病变分为病变组($n=30$)和无病变组($n=68$)。比较两组临床资料;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清鸢尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 单独及联合检测对 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的预测价值;采用多因素 Logistic 回归性分析 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的危险因素。结果 病变组鸢尾素水平明显低于无病变组,FGF-21、TNF- α 、IL-6 水平均明显高于无病变组,差异均有统计学意义($P<0.05$);ROC 曲线分析结果显示,血清鸢尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 预测 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的曲线下面积分别为 0.782、0.748、0.825、0.808,灵敏度分别为 0.600、0.733、0.800、0.667,特异度分别为 0.897、0.632、0.838、0.794,血清鸢尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 联合检测预测 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的曲线下面积为 0.948,灵敏度为 0.833,特异度为 0.618;多因素 Logistic 回归分析结果显示,鸢尾素水平降低及 FGF-21、TNF- α 、IL-6 水平升高是 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的危险因素($P<0.05$)。结论 血清鸢尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 联合检测用于 2 型糖尿病患者发生视网膜病变具有较高的预测价值。

关键词:鸢尾素; 成纤维细胞生长因子-21; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6; 2 型糖尿病; 视网膜病变

中图分类号:R587.2;R776

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)20-3037-04

The predictive value of combined detection of serum irisin, FGF-21, TNF- α and IL-6 for retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus

GAO Yongqiang, LIANG Na[△]

Department of Endocrinology, Shenmu Hospital in Shaanxi Province, Yulin, Shaanxi 719300, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of combined detection of serum irisin, fibroblast growth factor-21(FGF-21), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6(IL-6) for retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 98 patients with type 2 diabetes mellitus who were treated in the hospital from October 2019 to October 2022 were selected as the research objects. According to the presence or absence of diabetic retinopathy, they were divided into pathological group ($n=30$) and non-pathological group ($n=68$). The clinical data of the 2 groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum irisin, FGF-21, TNF- α , IL-6 alone and combined detection for retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of retinopathy in patients with type 2 diabetes. **Results** The levels of irisin in pathological group were significantly lower than those in non-pathological group, and the levels of FGF-21, TNF- α and IL-6 were significantly higher than those in non-pathological group, with statistical significance ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum irisin, FGF-21, TNF- α and IL-6 for predicting retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus was 0.782, 0.748, 0.825 and 0.808 respectively, and the sensitivity was 0.600, 0.733, 0.800 and 0.667 respectively. The specificity was 0.897, 0.632, 0.838 and 0.794 respectively. The area under the curve of combined detection of serum irisin, FGF-21, TNF- α and IL-6 for predicting retinopathy in patients with type 2 diabetes was 0.948, the sensitivity was 0.833 and the specificity was 0.618. Multivariate Logistic regression analysis showed that decreased levels of irisin and increased levels of FGF-21, TNF- α and IL-6 were risk factors for retinopathy in patients with type 2

diabetes mellitus ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum irisin, FGF-21, TNF- α and IL-6 has a high predictive value for retinopathy in type 2 diabetes mellitus.

Key words: irisin; fibroblast growth factor-21; tumor necrosis factor- α ; interleukin-6; type 2 diabetes mellitus; retinopathy

糖尿病视网膜病变属于糖尿病微血管并发症,可损伤患者的视网膜功能,导致失明^[1]。糖尿病视网膜病变虽然进展缓慢,但不可逆,其早期症状不明显,极易错过最佳治疗时期,尽早发现和治疗是降低糖尿病视网膜病变危害的有效方式^[2]。通过眼底检查可对糖尿病视网膜病变进行诊断,但其诊断水平要求较高,且有一定的主观性,因此,需要寻找特异性的血清指标预测和诊断糖尿病视网膜病变,以延缓患者的疾病进展。糖尿病视网膜病变的发病机制并不明确,有学者认为是糖脂代谢异常损伤了视网膜微血管,导致糖尿病视网膜病变^[3];也有研究提出炎症因子水平异常与糖尿病视网膜病变密切相关^[4]。本研究旨在探讨血清鸢尾素、成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)联合检测对 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月至 2022 年 10 月在本院就诊的 98 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,根据患者有无糖尿病视网膜病变分为病变组($n=30$)和无病变组($n=68$)。病变组男 16 例,女 14 例;平均年龄为(53.43 ± 10.37)岁;平均体质指数(BMI)为(23.45 ± 1.98) kg/m^2 ;平均糖尿病病程为(7.14 ± 1.65)年。无病变组男 38 例,女 30 例;平均年龄为(54.01 ± 10.56)岁;平均 BMI 为(23.08 ± 1.66) kg/m^2 ;平均糖尿病病程为(6.49 ± 1.58)年。两组患者性别、年龄、BMI、糖尿病病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。糖尿病视网膜病变符合《糖尿病视网膜病变防治专家共识》^[5]中的诊断标准,并经眼底荧光血管造影检查确诊。纳入标准:(1)糖尿病符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[6]中的诊断标准;(2)均为 2 型糖尿病患者;(3)均为非增殖期糖尿病视网膜病变患者;(4)临床资料完整。排除标准:(1)入院前接受过眼部手术治疗的患者;(2)合并心、脑血管疾病的患者;(3)白内障、青光眼患者;(4)不配合检查的患者;(5)眼底检查图像不清晰而无法确诊的患者;(6)糖耐量异常的患者;(7)其他类型的糖尿病患者;(8)近 3 个月内使用过影响糖脂代谢药物的患者。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(2019-19 号)。

1.2 方法 收集所有患者性别、年龄、BMI、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史、收缩压、舒张压等临床资料。

采集所有患者静脉血 3 mL,取血清,采用盛世东唐 DT480 全自动生化分析仪检测患者空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h BG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)水平,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);采用日本爱科莱 HA-8180 糖化血红蛋白分析仪检测患者糖化血红蛋白(HbA1c)水平;采用酶联免疫吸附试验检测患者血清鸢尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 水平,试剂盒购自武汉艾美捷科技有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。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,两组间比较采用 t 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清鸢尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 单项及联合检测对 2 型糖尿病发生视网膜病变的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料及各项指标水平比较 两组患者吸烟史、饮酒史、收缩压、舒张压、FBG、2 h BG、HbA1c、HOMA-IR、TG、TC 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);病变组鸢尾素水平明显低于无病变组,FGF-21、TNF- α 、IL-6 水平均明显高于无病变组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清鸢尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 单项及联合检测对 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果显示,血清鸢尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 预测 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的曲线下面积(AUC)分别为 0.782、0.748、0.825、0.808,灵敏度分别为 0.600、0.733、0.800、0.667,特异度分别为 0.897、0.632、0.838、0.794;血清鸢尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 联合预测 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的 AUC 为 0.948,灵敏度为 0.833,特异度为 0.618。见表 2、图 1。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 对单因素分析中差异有统计学意义的指标进行量化赋值,以糖尿病视网膜病变情况作为因变量,以鸢尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 作为自变量,糖尿病视网膜病变有=1,无=0;鸢尾素 $\leq 66.850 \text{ ng}/\text{L} = 1, > 66.850 \text{ ng}/\text{L} = 0$; FGF-21 $\geq 3.200 \text{ }\mu\text{g}/\text{L} = 1, < 3.200 \text{ }\mu\text{g}/\text{L} = 0$; TNF- $\alpha \geq 26.265 \text{ ng}/\text{L} = 1, < 26.265 \text{ ng}/\text{L} = 0$; IL-6 $\geq 129.745 \text{ ng}/\text{L} = 1, < 129.745 \text{ ng}/\text{L} = 0$ 。多因素 Logistic 回归分析结果显示,鸢尾素水平降低及 FGF-21、TNF- α 、IL-6 水平升高是 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者基线资料及各项指标水平比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	吸烟史		饮酒史		收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)
		有	无	有	无		
病变组	30	10(33.33)	20(66.67)	8(26.67)	22(73.33)	130.02±14.25	80.20±10.84
无病变组	68	26(38.24)	42(61.76)	20(29.41)	48(70.59)	128.26±15.30	79.09±10.18
χ^2/t		0.215		0.077		0.536	0.488
P		0.643		0.782		0.593	0.627

组别	n	FBG(mmol/L)	2 h BG(mmol/L)	HbA1c(%)	HOMA-IR	TG(mmol/L)
病变组	30	7.88±2.25	15.28±3.89	9.02±2.61	4.94±1.62	3.21±1.06
无病变组	68	7.49±2.17	15.41±3.78	9.37±2.76	4.46±1.25	2.89±0.81
χ^2/t		0.811	-0.156	-0.588	1.596	1.635
P		0.420	0.877	0.558	0.114	0.105

组别	n	TC(mmol/L)	鸱尾素(ng/L)	FGF-21(μ g/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)
病变组	30	4.70±0.73	55.64±12.38	3.53±0.62	40.24±11.36	160.15±50.24
无病变组	68	4.49±0.64	70.44±15.26	2.89±0.54	16.48±4.68	100.72±32.16
χ^2/t		1.433	-4.673	5.165	14.715	7.038
P		0.155	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 血清鸱尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 单项及联合预测 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的预测价值

指标	最佳截断值	SE	P	AUC(95%CI)	灵敏度	特异度
鸱尾素	66.850 ng/L	0.055	<0.001	0.782(0.673~0.890)	0.600	0.897
FGF-21	3.200 μ g/L	0.053	<0.001	0.748(0.644~0.853)	0.733	0.632
TNF- α	26.265 ng/L	0.049	<0.001	0.825(0.729~0.920)	0.800	0.838
IL-6	129.745 ng/L	0.048	<0.001	0.808(0.713~0.902)	0.667	0.794
4 项联合	—	0.022	<0.001	0.948(0.905~0.991)	0.833	0.618

注：—表示无数据。

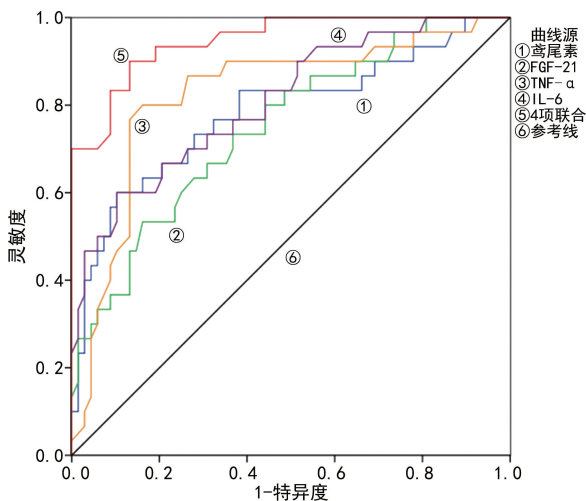


图 1 血清鸱尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 单项及联合检测对 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的 ROC 曲线

表 3 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
鸱尾素	0.616	0.207	0.851	0.003	1.852(1.234~2.780)
FGF-21	0.578	0.197	8.585	0.003	1.783(1.211~2.625)
TNF- α	0.929	0.294	9.985	0.002	2.532(1.423~4.505)
IL-6	0.783	0.259	9.134	0.003	2.189(1.317~3.638)

3 讨论

糖尿病视网膜病变是导致成人失明的重要原因之一,有研究显示,糖尿病视网膜病变的发生与细胞因子、糖脂代谢、遗传、胰岛素抵抗等多种因素有关,多种因素相互作用共同参与糖尿病视网膜病变的发展过程^[7]。血糖水平持续升高可使 2 型糖尿病患者眼局部血流动力学异常,糖基化终末产物分泌大量细胞因子,引起视网膜组织血流量降低,进而对血-视网膜屏障造成损伤,导致糖尿病视网膜病变发生^[8]。鸱尾素、FGF-21 是与代谢相关的细胞因子,参与糖脂代谢,炎症因子 TNF- α 、IL-6 在糖尿病微血管并发症中具有重要作用^[9-10]。

本研究结果显示,病变组患者鸱尾素水平明显低于无病变组,FGF-21、TNF- α 、IL-6 水平均明显高于无病变组,提示血清鸱尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 可能是 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的影响因素。分析原因如下:(1)鸱尾素是新型多肽激素肌肉因子,主要产生于骨骼肌运动收缩后,对于白色脂肪向棕色脂肪的转换及能量释放具有促进作用,还能通过调节葡萄糖调控代谢。有研究显示,鸱尾素与糖尿病及其并发症、胰岛素抵抗均有一定关系^[11]。鸱尾素还能调节

免疫和抗炎,鸢尾素的抗 IL-17A 和抑制氧化应激通路作用可以保护糖尿病视网膜病变^[12]。(2)FGF-21 具有调节脂肪细胞摄取葡萄糖的作用,可以通过降低血糖、改善胰岛素抵抗使 TC 水平降低,对抗动脉粥样硬化,调节脂质代谢,治疗糖尿病^[13]。在糖尿病视网膜病变发展过程中,FGF-21 水平升高是糖脂代谢异常及胰岛素抵抗造成的机体代偿反应性上升。薛立芝等^[14]研究结果显示,FGF-21 水平与糖脂代谢指标水平呈正相关,这也证实,随着机体糖脂代谢紊乱加剧,FGF-21 水平会随之升高。(3)TNF- α 由巨噬细胞、活化单核细胞分泌,生物活性广泛,生物学效应较强。TNF- α 能够使靶细胞血管内皮生长因子(VEGF)的敏感性和反应性得到提升,促进新生血管形成;提高血管通透性,刺激内皮细胞及血管外基质增生,使眼内新生血管形成;促进内皮细胞生成及细胞因子分泌,抑制血小板聚集,导致患者视网膜血流动力学异常,从而引起糖尿病视网膜病变^[15-17]。(4)IL-6 是糖尿病视网膜病变发生的递质,可诱导 VEGF 和视网膜新生血管生成,增强血管、内皮细胞的渗透性,导致糖尿病视网膜病变发生^[18]。

为探讨血清鸢尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 对 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的预测价值,本研究采用 ROC 曲线分析和多因素 Logistic 回归分析,ROC 曲线分析结果显示,血清鸢尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 预测 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的 AUC 分别为 0.782、0.748、0.825、0.808,灵敏度分别为 0.600、0.733、0.800、0.667,特异度分别为 0.897、0.632、0.838、0.794,且 4 项指标联合检测预测 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的 AUC、灵敏度均优于各项指标单项检测。多因素 Logistic 回归分析结果显示,鸢尾素水平降低及 FGF-21、TNF- α 、IL-6 水平升高是 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的危险因素($P < 0.05$)。因此,在 2 型糖尿病患者视网膜病变的诊断中可联合检测上述血清指标,以提高 2 型糖尿病视网膜病变的诊断率。但本文仍有一定的局限,如联合检测的特异度偏低,期待后期扩大样本量,增加指标,建立多因素 Logistic 回归模型从而提高联合检测的预测效果。

综上所述,血清鸢尾素、FGF-21、TNF- α 、IL-6 对 2 型糖尿病患者发生视网膜病变具有一定的预测价值,且联合检测的灵敏度更高,在 2 型糖尿病早期联合检测上述血清指标有助于对视网膜病变的筛查,为防治 2 型糖尿病患者发生视网膜病变提供新思路。

参考文献

[1] VUJOSEVIC S,ALDINGTON S J,SILVA P,et al. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges [J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2020,8(4):337-347.

[2] MOHAMMADI M,RAIEGANI A A,JALALI R,et al. The prevalence of retinopathy among type 2 diabetic patients in Iran:a systematic review and Meta-analysis[J]. Rev Endocr Metab Disord,2019,20(1):79-88.

[3] 丁红萍,季晓燕,黄江,等.血清几丁质酶 1、鸢尾素表达与不同类型糖尿病视网膜病变患者微血管损伤的相关性[J].眼科新进展,2021,41(7):664-667.

[4] 欧志强.2 型糖尿病视网膜病变血清 D-二聚体、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素-6 水平检测分析[J].贵州医药,2020,44(2):194-195.

[5] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组.糖尿病视网膜病变防治专家共识[J].中华糖尿病杂志,2018,10(4):241-247.

[6] 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):4-17.

[7] 庞敏,魏祎,翁孝刚.2 型糖尿病视网膜病变危险因素分析[J].新乡医学院学报,2020,37(3):270-273.

[8] 张劲,明媚.增生性糖尿病视网膜病变患者玻璃体、房水和血浆中 VEGF 表达与 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2021,36(4):55-59.

[9] 刘翠明,马学芹,唐正和,等.糖尿病视网膜病变患者血清 Metrnl 和鸢尾素水平变化及其临床意义[J].眼科新进展,2022,42(6):469-473.

[10] 孙川,张红松,陈酉,等.不同程度糖尿病视网膜病变患者血浆炎症因子检测[J].眼科,2020,29(1):58-62.

[11] 姚杨,胡皓铭,张子扬,等.不同程度 2 型糖尿病合并视网膜病变患者血清 25 羟维生素 D、鸢尾素水平比较及意义[J].中国糖尿病杂志,2020,28(7):521-524.

[12] 马学芹,刘翠明,唐正和,等.血清鸢尾素与 2 型糖尿病周围神经病变相关性的研究[J].中国糖尿病杂志,2022,30(3):208-213.

[13] PAN Y,WANG B,ZHENG J,et al. Pancreatic fibroblast growth factor 21 protects against type 2 diabetes in mice by promoting insulin expression and secretion in a PI3K/Akt signaling-dependent manner [J]. J Cell Mol Med,2019,23(2):1059-1071.

[14] 薛立芝,谭焕腾,张思泉,等.成纤维细胞生长因子 21 在 2 型糖尿病视网膜病变患者血清中的水平及其临床意义[J].中华全科医学,2020,18(6):959-961.

[15] 温德佳,任新军,郑传珍,等.玻璃体液中细胞因子表达水平与糖尿病视网膜病变发病关系的研究进展[J].中华眼底病杂志,2020,36(2):151-155.

[16] 崔翠,孙彩霞,赵军波,等.2 型糖尿病视网膜病变患者血清 Chemerin、TNF- α 及 Cys C 水平变化及其临床意义[J].现代生物医学进展,2019,19(22):4392-4395.

[17] 曾筱婷,滕月,俞晓艺,等.增生型糖尿病视网膜病变患眼玻璃体腔注射康柏西普治疗前后房水细胞因子变化及其相关性分析[J].中华眼底病杂志,2020,36(12):948-953.

[18] 田斌,周莉,吉媛红,等.糖尿病性视网膜病变患者房水中炎症因子的作用[J].标记免疫分析与临床,2020,27(12):2122-2125.