

血清 Isthmin1、Gremlin2 水平与 2 型糖尿病患者视网膜病变的相关性

孟晓梅,郝亚平,王亮,于晓,唐与晓

(青岛大学附属烟台毓璜顶医院内分泌科,山东 烟台 264000)

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血清 Isthmin1 (ISM1)、Gremlin2 (GREM2)水平与糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的关系。方法 选取 2023 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日在青岛大学附属烟台毓璜顶医院内分泌科治疗的 148 例 T2DM 患者,根据是否合并 DR 分为 DR 组($n=67$)与非 DR (non-diabetic retinopathy, NDR)组($n=81$)。酶联免疫吸附法检测血清 ISM1、GREM2 水平。结果 DR 组患者糖尿病病程、高血压病史、收缩压、白介素-6、尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR)、cIMT 水平均高于 NDR 组(P 均 <0.05);与 NDR 组比较,DR 组 ISM1 水平 $[2.63\pm 0.99\text{ ng/mL vs. }1.24\pm 0.72\text{ ng/mL}]$ 及 GREM2 水平 $[1\ 001.01(920.00, 1\ 149.71)\text{ pg/mL vs. }896.51(771.02, 997.45)\text{ pg/mL}]$ 明显升高(P 均 <0.001);偏相关分析显示,校正年龄及性别后,DR 与收缩压、甘油三酯、UACR、颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, cIMT)、ISM1、GREM2 呈正相关(P 均 <0.05);多因素 Logistic 回归分析显示,ISM1、GREM2、(systolic blood pressure, SBP)及 UACR 是 T2DM 患者发生 DR 的独立影响因素(P 均 <0.05)。结论 T2DM 患者 DR 的风险随着 ISM1、GREM2 的升高而增加,通过检测其血清中的水平可能有利于 DR 的早期筛查。

关键词: Isthmin1; Gremlin2; 糖尿病性视网膜病变; 2 型糖尿病

中图分类号: R587.1

文献标志码: A

Correlation between the levels of serum Isthmin1, Gremlin2 and retinopathy in type 2 diabetic patients

MENG Xiaomei, HAO Yaping, WANG Liang, YU Xiao, TANG Yuxiao

(Department of Endocrinology, the Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai 264000, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between the levels of serum Isthmin1 (ISM1), Gremlin2 (GREM2) and diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 148 patients with T2DM who were treated in the Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University from January 1, 2023 to December 31, 2023 were included in the study and divided into a non-DR (NDR) group ($n=81$) and a DR group ($n=67$) based on the absence or presence of DR. Serum ISM1 and GREM2 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** Significant differences in diabetic duration, the presence of hypertension, systolic blood pressure (SBP), interleukin 6, urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) and carotid intima-media thickness (cIMT) were observed between the NDR and DR groups (all $P<0.05$). Compared with the NDR group, DR group had higher levels of ISM1 $[2.63\pm 0.99\text{ vs. }1.24\pm 0.72\text{ ng/mL}]$ and GREM2 $[1\ 001.01(920.00, 1\ 149.71),\text{ vs. }896.51(771.02, 997.45)\text{ pg/mL}]$ (all $P<0.001$). After adjustments for age and gender, partial correlation analysis revealed that the presence of DR was positively correlated with SBP, triglycerides, UACR, cIMT, ISM1 and GREM2 (all $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that ISM1, GREM2, SBP and UACR were independent influ-

encing factors of DR in patients with T2DM (all $P < 0.05$). **Conclusion** The risk of DR in T2DM patients increases with the elevation of ISM1 and GREM2, and early screening for DR may be facilitated by detecting their levels in serum.

Key words: Isthmin1; Gremlin2; Diabetic retinopathy; Type 2 diabetes mellitus

长期高血糖会导致糖尿病患者微血管及大血管并发症的发生,如,DR、糖尿病性周围神经病变等^[1],其中 DR 是导致成人失明的主要原因^[2]。DR 发展较快,如不能得到及时干预,有可能出现视力下降和视野缺损,甚至失明,对患者生活质量造成显著影响,同时给社会带来沉重经济负担,因此,尽早干预 DR 至关重要。

近年来研究发现脂肪因子在糖尿病并发症的发生和发展中发挥重要作用。Isthmin1 (ISM1) 是近年来新发现的脂肪因子,与糖脂代谢、肥胖和胰岛素抵抗关系密切。研究显示肥胖者中 ISM1 表达升高, T2DM 患者 ISM1 水平与蛋白尿呈正相关^[3]。Gremlin 是骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 拮抗剂^[4],近年来 Gremlin 在糖尿病视网膜病变及糖尿病肾病中的作用逐步被揭示^[5-6]。Gremlin2 (GREM2) 在氨基酸序列上与 Gremlin1 具有高度同源性,表明它们具有相似的特性^[7]。

迄今为止,血清 ISM1 及 GREM2 水平与 T2DM 患者 DR 的关系鲜有报道。本研究旨在分析 ISM1、GREM2 与 DR 的关系,以期为 T2DM 患者 DR 的早期诊疗提供新的临床证据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2023 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日青岛大学附属烟台毓璜顶医院内分泌科收治的 148 例 T2DM 患者,根据有无 DR 分为 NDR 组 ($n = 81$) 和 DR 组 ($n = 67$),两组年龄、性别相匹配。

本研究获得青岛大学附属烟台毓璜顶医院伦理委员会批准(批准文号:2024-366),所有研究对象均签署知情同意书。

纳入标准:①符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[8]中糖尿病诊断标准;②符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年)》^[2]中 DR 诊断标准;③年龄 > 18 周岁。

排除标准:① 1 型 DM 及其他特殊类型 DM 患者;②肝功能受损(谷丙转氨酶或谷草转氨酶 > 120 U/L),肾功能受损 [$eGFR \leq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]

患者;③合并 DM 急性并发症、严重慢性并发症及慢性并发症急性期患者;④合并严重心、脑血管疾病患者;⑤有精神疾病史、恶性肿瘤、免疫系统疾病患者;⑥长期应用激素类药物或合并其他内分泌疾病患者;⑦孕妇或哺乳期妇女;⑧荧光素眼底血管造影检查禁忌证者。

1.2 方法

1.2.1 一般资料

包括患者的性别、年龄、DM 病程、吸烟史等;身高、体质量、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、腰围 (waist circumference, WC) 及体质量指数 (body mass index, BMI)。血压至少测量 2 次,两次间隔 1~2 min,若两次相差 $\leq 5 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$),则取 2 次测量的平均值;若两次相差 > 5 mmHg,应再次测量,取 3 次测量的平均值。

1.2.2 生化指标的检测

空腹 8 h 以上,于次日晨起空腹抽取肘静脉血,使用贝克曼自动生化仪 (AU5800 型,贝克曼库尔特公司,美国)检测空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 等;ARKRAY (爱科莱)全自动糖化血红蛋白分析仪 (HA8180 型,爱科来株式会社公司,日本)检测糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A1c, HbA1c);ROCHE 全自动电化学发光免疫分析仪 (Cobas E601 型,罗氏诊断有限公司,德国)检测空腹胰岛素,并计算稳态模型评估胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)^[9] = 空腹 ($\mu\text{U}/\text{mL}$) \times FPG (mg/dL) / 22.5。免疫散射比浊法检测患者的尿微量白蛋白,并计算 UACR (mg/mmol) = 尿微量白蛋白 (mg/L) / 尿肌酐 (mmol/L)。肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 计算采用 CKD-EPI 公式^[10]。采用酶联免疫吸附试验检测血清白介素 6 (interleukin 6, IL-6),使用上海酶联生物提供的试剂盒 (货号:ml059930)。

1.2.3 血清 ISM1、GREM2 水平检测

受试者空腹静脉血,分离血清与血浆后,酶联免

疫吸附法检测 ISM1 及 GRM2 水平,ISM1 试剂盒来自江莱生物科技有限公司(批号:JL14441-96T),GREM2 试剂盒来自上海科培瑞生物科技有限公司(批号:KPR-H13532)。

1.2.4 颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, cIMT)的测量

均由同一名医师操作,使用彩色超声诊断系统 iu22(IU22型,飞利浦超声股份有限公司,荷兰)进行检测,探头频率 10 MHz,分别检测颈总动脉及其分叉部、颈内动脉 3 个部位的动脉内膜厚度。cIMT 定义为腔内膜交界面至外膜上层间的距离,以后壁值为标准,共测量 6 个点,取平均值为 cIMT 值。

1.2.5 眼底散瞳检查

由专业眼科医生对每例患者进行眼底散瞳检查,以《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年)》^[2] DR 临床分级标准为诊断依据,评估有无 DR。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计学软件。Kolmogorov-

Smirnov 正态性检验,符合正态分布的变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。正态分布两组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布变量两组间比较采用 Wilcoxon rank-sum 检验。计数资料采用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用偏相关进行 DR 与指标间的相关性分析,Logistic 回归分析 DR 的危险因素。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象基本临床特征

DR 组患者糖尿病病程、高血压病史、SBP、IL-6、UACR、cIMT 水平均高于 NDR 组(P 均 < 0.05),而两组间年龄、性别、吸烟史、BMI、腰围、DBP、eGFR、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG、HbA1c、空腹胰岛素、HOMA-IR 水平差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

表 1 研究对象的基本临床特征
Table 1 Characteristics of the study participants

| 项目 | NDR 组($n=81$) | DR 组($n=67$) | $t/\chi^2/z$ | P |
|--|--------------------|--------------------|--------------|--------|
| 年龄/岁 | 54.95±13.96 | 57.95±10.92 | -1.468 | 0.144 |
| 性别/(男/女) | 43/38 | 41/26 | 0.982 | 0.405 |
| 糖尿病病程/年 | 3.00(1.00,9.50) | 7.00(2.00,11.00) | -2.310 | 0.021 |
| 吸烟史/无或有 | 63/18 | 45/22 | 2.094 | 0.193 |
| 高血压史/无或有 | 51/30 | 30/37 | 4.895 | 0.032 |
| BMI/(kg/m ²) | 26.76±3.79 | 26.35±4.59 | 0.590 | 0.556 |
| 腰围/cm | 93.00(86.50,98.00) | 94.00(83.00,98.00) | -0.102 | 0.919 |
| 收缩压/mmHg | 133.26±14.55 | 143.30±15.97 | -3.962 | <0.001 |
| 舒张压/mmHg | 80.50±9.90 | 83.22±10.88 | -1.575 | 0.118 |
| IL-6/(pg/mL) | 2.02(1.50,2.78) | 4.54(3.41,6.27) | -8.321 | <0.001 |
| eGFR/[mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹] | 110.71±13.99 | 107.62±19.27 | 1.096 | 0.276 |
| TC/(mmol/L) | 4.99±1.15 | 4.95±1.08 | 0.222 | 0.824 |
| TG/(mmol/L) | 1.39(1.01,2.05) | 1.33(1.05,2.29) | -0.618 | 0.536 |
| HDL-C/(mmol/L) | 1.28±0.27 | 1.27±0.31 | 0.222 | 0.825 |
| LDL-C/(mmol/L) | 3.18±1.00 | 2.92±1.08 | 1.488 | 0.139 |
| FPG/(mmol/L) | 8.62±2.28 | 8.69±2.49 | -0.199 | 0.842 |
| HbA1c/% | 8.30(7.05,9.90) | 8.30(7.60,10.30) | -0.827 | 0.408 |
| 空腹胰岛素/(uU/mL) | 8.46(6.14,13.16) | 8.19(5.50,10.86) | -1.015 | 0.310 |
| HOMA-IR | 2.94(2.10,5.53) | 2.74(1.61,4.81) | -0.849 | 0.396 |
| UACR/(mg/mmol) | 0.60(0.30,0.90) | 6.00(3.00,9.80) | -8.360 | <0.001 |
| cIMT/mm | 1.00(0.85,1.10) | 1.05(1.00,1.10) | -3.644 | <0.001 |

2.2 DR 组与 NDR 组 ISM1、GREM2 水平的比较

DR 组与 NDR 组的 ISM1 水平分别为(2.63±0.99) ng/mL 及(1.24±0.72) ng/mL, DR 组高于 NDR 组,差异具有统计学意义($t = -9.488, P < 0.001$); DR

组与 NDR 组的 GREM2 水平分别为[1 001.01(920.00~1 149.71) pg/mL]及[896.51(771.02~997.45) pg/mL],差异具有统计学意义($Z = -5.119, P < 0.001$)。

2.3 DR 与各临床参数的相关性分析

偏相关分析显示校正年龄及性别后,DR 与收缩压 ($R = 0.291, P < 0.001$)、TG ($R = 0.167, P =$

0.044)、UACR ($R = 0.284, P = 0.001$)、cIMT ($R = 0.275, P = 0.001$)、ISM1 ($R = 0.619, P < 0.001$) 及 GREM2 ($R = 0.440, P < 0.001$) 呈正相关。见表 2。

表 2 影响 T2DM 患者 DR 的偏相关分析

Table 2 Partial correlation analysis between DR and clinical variables in T2DM

| 项目 | 相关系数 | P | 项目 | 相关系数 | P |
|--|--------|--------|---------|--------|--------|
| 糖尿病病程 | 0.141 | 0.090 | HDL-C | -0.023 | 0.783 |
| 吸烟史/无或有 | 0.096 | 0.249 | LDL-C | -0.087 | 0.298 |
| 高血压/无或有 | 0.148 | 0.075 | FPG | 0.036 | 0.667 |
| BMI/(kg/m ²) | -0.040 | 0.634 | HbA1c | 0.107 | 0.200 |
| 腰围 | 0.010 | 0.900 | 空腹胰岛素 | -0.008 | 0.921 |
| 收缩压 | 0.291 | <0.001 | HOMA-IR | 0.012 | 0.888 |
| 舒张压 | 0.154 | 0.063 | UACR | 0.284 | 0.001 |
| IL-6 | 0.136 | 0.103 | cIMT | 0.275 | 0.001 |
| eGFR/[mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹] | -0.016 | 0.843 | ISM1 | 0.619 | <0.001 |
| TC | 0.022 | 0.789 | GREM2 | 0.440 | <0.001 |
| TG | 0.167 | 0.044 | | | |

2.4 DR 危险因素的 Logistic 回归分析

以 T2DM 患者是否患有 DR (赋值:0 = 否,1 = 是) 为因变量,以年龄、性别、糖尿病病程、是否吸烟、是否合并高血压史、BMI、腰围、SBP、DBP、IL-6、eGFR、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FPG、HbA1c、空腹

胰岛素、HOMA-IR、UACR、cIMT、ISM1 及 GREM2 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 ISM1、GREM2、SBP 及 UACR 是 T2DM 患者发生 DR 的独立影响因素 (P 均 < 0.05)。见表 3。

表 3 T2DM 患者发生 DR 的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis on DR in T2DM patients

| 影响因素 | B | SE | Wald | OR(95%CI) | P |
|-------|-------|-------|--------|--------------------|--------|
| SBP | 0.059 | 0.020 | 8.367 | 1.061(1.019~1.104) | 0.004 |
| UACR | 0.116 | 0.054 | 4.666 | 1.123(1.011~1.247) | 0.031 |
| ISM1 | 1.192 | 0.326 | 13.363 | 3.295(1.739~6.244) | <0.001 |
| GREM2 | 0.005 | 0.002 | 7.357 | 1.005(1.001~1.009) | 0.007 |

3 讨论

目前 DR 早期检出率不高,患者出现眼部症状就诊时往往已错过最佳的预防和治疗时机^[11]。近年来研究发现脂肪因子与 DR 的发生发展有关^[12-13]。研究显示,ISM1 在胚胎发育、器官形态发生和血管生成中起重要作用,且与免疫反应有关。此外,ISM1 可促进脂肪组织及骨骼肌对葡萄糖的摄取、改善葡萄糖耐量和减轻胰岛素抵抗^[14]。目前关于 ISM1 与 DR 的关系鲜有报道。本研究表明,T2DM 患者 DR 组的血清 ISM1 水平明显高于 NDR 组,Logistic 回归结果显示 T2DM 患者血清 ISM1 与 DR 的发生呈独立相关,与冯瑞颖等^[15] 研究结果一致,提示通过检测血清 ISM1 水平,有利于在 T2DM 患者中早期发现 DR,及时给予干预。ISM1 除了可能通过影响胰岛素代谢的途径与 DR 的发生有关外,还可能通过其他途径(如炎症反应、血管生成

等)在 DR 中发挥作用,未来研究可以进一步深入探索 ISM1 在 DR 发生中的具体作用机制,从而加深对 ISM1 在糖尿病并发症中的角色的理解。

GREM2 属于 Gremlin 家族(GREM1/2),Kane 等^[16] 的研究发现,高糖环境可诱导牛视网膜周细胞中 Gremlin mRNA 的高表达,并且 Gremlin 在链脉佐菌素诱导的糖尿病小鼠的视网膜上表达亦升高。另一项研究发现,增殖期 DR 患者玻璃体内 Gremlin 水平明显高于对照组^[5]。本研究显示 GREM2 水平在 DR 组明显升高,进一步的 Logistic 回归分析结果显示 DR 的发生与 GREM2 呈独立相关,这为 DR 的早期诊断和干预提供了新的潜在生物标志物。尽管有研究提示 Gremlin 的升高与 DR 的发生相关,但其具体机制尚不明确。另有研究表明,Gremlin 参与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和转化生长因子 β (transforming growth factor $-\beta$, TGF- β) 等多种调节

途径^[17-19],而这些途径在DR的病理生理过程中发挥重要作用^[20-21],因此,Gremlin可能通过调控这些信号通路,促进DR的发生与进展。此外,有研究发现Gremlin1对内皮细胞有促血管新生及促纤维化的作用,抗Gremlin1抗体可抑制视网膜血管新生与纤维化^[22]。本研究结果为进一步探索Gremlin在DR中的作用提供了新的证据,未来需要开展更大规模的临床试验,以验证Gremlin在DR早期诊断中的应用价值,进一步探讨Gremlin在DR中的具体作用机制。

DR与糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)同为糖尿病的微血管病变,ISM1与T2DM患者蛋白尿的严重程度呈正相关,与肾小球滤过率呈负相关,高水平的ISM1可作为预测T2DM患者肾功能损害的潜在生物标志物^[23]。有研究发现ISM1可使小鼠肺血管通透性显著增加,且呈剂量依赖性^[24],由此分析ISM1可能通过增加血管通透性而参与了DR及DN的发生发展。本研究发现DR组UACR高于NDR组,Logistic回归结果显示UACR与DR的发生呈独立相关,与既往研究结果一致^[25]。血管内皮功能障碍和微血管损伤是导致DN和DR的共同因素,故在糖尿病患者中该两种病变常并存。有研究^[26]指出炎症和内皮功能障碍与DR有关,而微量白蛋白尿通常被认为是全身内皮功能障碍的标志,微量白蛋白尿的出现提示发生了内皮功能障碍,因此当发现T2DM患者UACR增加时,需尽早行眼底检查有利于早期发现DR并及时干预,有利于改善患者预后,提高生活质量。此外,本研究表明DR的影响因素还包括SBP,与HYPERLINK等研究一致^[27],说明T2DM患者控制血压的重要性。

本研究存在不足之处包括:①研究人群选自住院患者,因此存在一定的选择偏倚;②样本量不够大,未能深入探讨不同DR分期患者中血清ISM1和GREM2水平的变化,未来将继续扩大样本量并行进一步分析,以评估不同DR分期患者中研究指标的差异;③横断面研究,不利于揭示ISM1及GREM2与DR的因果关系,未来需设计更为合理的前瞻性研究来进一步分析;④本研究虽表明ISM1和GREM2与DR的关系密切,但尚未明确其在糖尿病微血管并发症中具体的作用机制,需要进一步的基础研究以深入理解其在糖尿病并发症中的角色。

综上所述,T2DM患者血清ISM1及GREM2与DR的发生呈独立相关,DR的风险随着ISM1、

GREM2的升高而增加,未来可通过检测其血清中的水平,以期早期筛查DR,从而为患者提供及时干预,为DR的临床管理提供新的方向和思路。

参考文献:

- [1] 郑凤杰,宋玉文,孙爱丽,等. 糖尿病周围神经病变与肌少症的关联性[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(6): 38-44.
ZHENG Fengjie, SONG Yuwen, SUN Aili, et al. Correlation between diabetic peripheral neuropathy and sarcopenia[J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2021, 59(6): 38-44.
- [2] 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, 许迅, 等. 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(2): 99-124.
- [3] Wang C, Xu MY, Feng RY, et al. Serum isthmin-1 levels are positively and independently correlated with albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2022, 10(5): e002972. doi: 10.1136/bmjdr-2022-002972
- [4] Gustafson B, Hammarstedt A, Hedjazifar S, et al. BMP4 and BMP antagonists regulate human white and beige adipogenesis [J]. Diabetes, 2015, 64(5): 1670-1681.
- [5] Qin D, Jiang YR, Meng ZJ. Gremlin in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and the downregulation of gremlin in retinal pigment epithelial cells [J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 9238742. doi: 10.1155/2020/9238742
- [6] Lavoz C, Alique M, Rodrigues-Diez R, et al. Gremlin regulates renal inflammation via the vascular endothelial growth factor receptor 2 pathway [J]. J Pathol, 2015, 236(4): 407-420.
- [7] Nolan K, Thompson TB. The DAN family: modulators of TGF- β signaling and beyond [J]. Protein Sci, 2014, 23(8): 999-1012.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会, 朱大龙. 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.
- [9] 姚馨悦, 肖燕, 高珊, 等. 均衡营养素膳食联合二甲双胍治疗对多囊卵巢综合征患者糖脂代谢影响的研究 [J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(7): 762-769.
YAO Xinyue, XIAO Yan, GAO Shan, et al. Effects of a balanced nutrient diet combined with metformin on glucose and lipid metabolism in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2024, 16(7): 762-769.
- [10] 刘岩, 杨路路, 丁蕊娜, 等. 三种肾小球滤过率评估方

- 程在正常人群中的应用[J]. 国际泌尿系统杂志, 2023, 43(1): 154-158.
- LIU Yan, YANG Lulu, DING Ruina, et al. Three kinds of glomerular filtration rate evaluation equation in the application of the general population[J]. International Journal of Urology and Nephrology, 2023, 43(1): 154-158.
- [11] Jin GM, Xiao W, Ding XH, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic retinopathy in a rural Chinese population: the Yangxi eye study[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(12): 5067-5073.
- [12] Xu J, Li M, Jiang XL, et al. Omentin-1 and diabetes: more evidence but far from enough[J]. Arch Physiol Biochem, 2024, 130(6): 599-605.
- [13] Yasir M, Senthilkumar GP, Jayashree K, et al. Association of serum omentin-1, apelin and chemerin concentrations with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients[J]. Arch Physiol Biochem, 2022, 128(2): 313-320.
- [14] Jiang ZW, Zhao M, Voilquin L, et al. Isthmin-1 is an adipokine that promotes glucose uptake and improves glucose tolerance and hepatic steatosis[J]. Cell Metab, 2021, 33(9): 1836-1852.e11.
- [15] 冯瑞颖. 2 型糖尿病患者血清 Ism-1 与胰岛 β -细胞功能、胰岛素抵抗以及糖尿病视网膜病变的相关性研究[D]. 济南: 山东大学, 2024.
- FENG Ruiying. The correlation between serum Ism-1 and Pancreatic β -cell function, Insulin resistance, and Diabetic retinopathy in patients with Type 2 Diabetes[D]. Jinan: Shandong University, 2024.
- [16] Kane R, Stevenson L, Godson C, et al. Gremlin gene expression in bovine retinal pericytes exposed to elevated glucose[J]. Br J Ophthalmol, 2005, 89(12): 1638-1642.
- [17] Du XF, Huang K, Chen XY, et al. Gremlin-1 promotes IL-1 β -stimulated chondrocyte inflammation and extracellular matrix degradation via activation of the MAPK signaling pathway[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2023, 37(9): e23404. doi: 10.1002/jbt.23404
- [18] Wang XB, Zhu H, Song W, et al. Gremlin regulates podocyte apoptosis via transforming growth factor- β (TGF- β) pathway in diabetic nephropathy[J]. Med Sci Monit, 2018, 9(24): 183-189.
- [19] Liu Y, Chen ZJ, Cheng HX, et al. Gremlin promotes retinal pigmentation epithelial (RPE) cell proliferation, migration and VEGF production via activating VEGFR2-Akt-mTORC2 signaling[J]. Oncotarget, 2017, 8(1): 979-987.
- [20] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications[J]. Nature, 2001, 414(6865): 813-820.
- [21] Gupta N, Mansoor S, Sharma A, et al. Diabetic retinopathy and VEGF[J]. Open Ophthalmol J, 2013, 7(1): 4-10.
- [22] Wu XJ, Qin B, Cheng RW, et al. Angiogenic and fibrogenic dual-effect of Gremlin1 on proliferative diabetic retinopathy[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(3): 897-915.
- [23] Xu MY, Feng RY, Feng RQ, et al. Glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus: is serum isthmin-1 level a possible link? [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2023, 11(4): e003402. doi: 10.1136/bmj-drc-2023-003402
- [24] Venugopal S, Chen M, Liao WP, et al. Isthmin is a novel vascular permeability inducer that functions through cell-surface GRP78-mediated Src activation [J]. Cardiovasc Res, 2015, 107(1): 131-142.
- [25] 付俊玲, 穆志静, 孙丽娜, 等. 住院 2 型糖尿病患者视网膜病变的危险因素及胆红素水平分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(9): 947-953.
- FU Junling, MU Zhijing, SUN Lina, et al. Analysis of risk factors and bilirubin levels of diabetic retinopathy in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2022, 14(9): 947-953.
- [26] 陈雪, 赵松青, 陆卫平, 等. 尿白蛋白/肌酐比值对 2 型糖尿病视网膜病变的影响及其截断值的判定[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(12): 1046-1051.
- CHEN Xue, ZHAO Songqing, LU Weiping, et al. Effect of urinary albumin/creatinine ratio on type 2 diabetic retinopathy and its cut-off value for early diabetic retinopathy diagnosis[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2022, 38(12): 1046-1051.
- [27] Li YT, Wang Y, Hu XJ, et al. Association between systolic blood pressure and diabetic retinopathy in both hypertensive and normotensive patients with type 2 diabetes: risk factors and healthcare implications [J]. Healthcare (Basel), 2021, 9(5): 580. doi: 10.3390/healthcare9050580

(编辑:李伟)