

代谢指标在预测糖尿病性黄斑水肿患者雷珠单抗疗效中的作用

孙庆祝, 沈健, 陈星, 吴雁冰, 曾论

无锡市第九人民医院/无锡市骨科医院 眼科, 江苏 无锡 214062

摘要: **目的** 探讨循环代谢特征作为预测糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)患者雷珠单抗治疗反应的预后因素。 **方法** 本研究为观察性临床研究, 纳入 46 例确诊为累及中央凹的 DME 患者[基线中央视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)] $\geq 320 \mu\text{m}$, 均接受 3 个月雷珠单抗玻璃体内注射治疗。治疗前及治疗后 3 个月后分别评估 CRT 和最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)。并检测治疗前(基线)血液中糖代谢、胱氨酸代谢和肌酸代谢等代谢指标, 经单因素分析筛选后, 采用多因素 Logistic 回归分析(调整年龄、性别等混杂因素)探究代谢指标与 CRT 和 BCVA 治疗反应的关联。 **结果** 治疗 3 个月后, CRT 从 $(568.20 \pm 103.30) \mu\text{m}$ 显著降低至 $(453.60 \pm 103.30) \mu\text{m}$ ($P=0.0004$), BCVA 从 (0.90 ± 0.56) 改善至 (0.69 ± 0.54) ($P<0.0001$)。对全身因素和临床结果的分析显示, 糖代谢相关指标(丙酮酸 $P=0.0200$ 、乳酸 $P=0.0103$ 、葡萄糖 $P=0.0051$ 、糖化血红蛋白 $P=0.0053$)及肌酸代谢相关的肌酐($P=0.0318$)水平与 CRT 的改善存在显著负相关。此外, 对全身因素和视力预后的分析结果显示, 乳酸($P=0.0300$)、葡萄糖($P=0.0283$)、糖化血红蛋白($P=0.0139$)和胱氨酸代谢相关的胱抑素($P=0.0197$)水平与 BCVA 的改善也呈显著负相关。多因素 logistic 回归分析进一步证实: 糖代谢指标[葡萄糖比值比(Odds Ratio, OR)=1.66, 糖化血红蛋白 OR=1.71, 乳酸 OR=2.19]及肌酐(OR=1.02)独立预测 CRT 改善(均 $P<0.05$); 胱抑素(OR=8.55)联合糖代谢指标(葡萄糖 OR=1.42, 糖化血红蛋白 OR=1.64, 乳酸 OR=1.91)独立预测 BCVA 改善(均 $P<0.05$)。 **结论** DME 患者循环代谢特征, 特别是糖代谢、肌酸代谢和胱氨酸代谢相关指标, 能够有效预测雷珠单抗治疗反应, 为临床提供潜在的生物标志物。

关键词: 糖尿病性黄斑水肿; 糖尿病视网膜病变; 雷珠单抗; 代谢特征; 临床疗效; 生物标志物

中图分类号: R739.62

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2026)01-0074-08

引用格式: 孙庆祝, 沈健, 陈星, 等. 代谢指标在预测糖尿病性黄斑水肿患者雷珠单抗疗效中的作用[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2026, 40(1): 74-81. SUN Qingzhu, SHEN Jian, CHEN Xing, et al. The role of metabolic indicators in predicting ranibizumab efficacy in diabetic macular edema[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2026, 40(1): 74-81.

The role of metabolic indicators in predicting ranibizumab efficacy in diabetic macular edema

SUN Qingzhu, SHEN Jian, CHEN Xing, WU Yanbing, ZENG Lun

Department of Ophthalmology, Wuxi Ninth People's Hospital/Wuxi Orthopedic Hospital, Wuxi 214062, Jiangsu, China

Abstract: **Objective** To investigate the prognostic value of circulatory metabolic characteristics as predictors of treatment response to ranibizumab in patients with diabetic macular edema (DME). **Methods** This study was an observational clinical trial involving 46 patients diagnosed with DME involving the central fovea [baseline central retinal thickness (CRT) $\geq 320 \mu\text{m}$]. All participants received intravitreal injections of ranibizumab for 3 months. CRT and best-corrected visual acuity (BCVA) were assessed at baseline and 3 months post-treatment. Baseline blood levels of metabolic markers related to glucose metabolism, cysteine metabolism, and creatine metabolism were measured. Univariate analyses were first performed to screen candidate variables, and then multivariate logistic regression analyses (adjusted for confounding factors such as age and sex) were conducted to investigate the associations between baseline metabolic markers and anatomical (CRT) and functional (BCVA) treatment responses. **Results** After 3 months of treatment, CRT significantly decreased from $(568.20 \pm 103.30) \mu\text{m}$ to $(453.6 \pm 103.30) \mu\text{m}$ ($P=0.0004$), and BCVA improved from 0.90 ± 0.56 to 0.69 ± 0.54 ($P<0.0001$). Analysis of systemic factors and clinical outcomes revealed significant negative correlations between glucose metabolism-related indicators (pyruvate, $P=0.0200$; lactate, $P=0.0103$; glucose, $P=0.0051$; glycosylated hemoglobin, $P=0.0053$) and CRT improvement. Additionally, creatinine levels related to creatine metabolism ($P=0.0318$)

收稿日期: 2024-11-04

通信作者: 孙庆祝. E-mail: eyesun1001@163.com

were significantly negatively correlated with CRT improvement. Further analysis of systemic factors and visual prognosis showed significant negative correlations between lactate ($P=0.0300$), glucose ($P=0.0283$), glycated hemoglobin ($P=0.0139$), and cysteine metabolism-related cystatin ($P=0.0197$) with BCVA improvement. Multivariate logistic regression analysis further confirmed that glucose metabolism markers [glucose odds ratio (OR) = 1.66, HbA1c OR = 1.71, lactate OR = 2.19] and creatinine (OR = 1.02) independently predicted CRT improvement (all $P < 0.05$), cystatin C (OR = 8.55) combined with glucose metabolism indicators (glucose OR = 1.42, HbA1c OR = 1.64, lactate OR = 1.91) independently predicted improvements in BCVA (all $P < 0.05$). **Conclusion** Circulating metabolic characteristics in DME patients, particularly indicators related to glucose metabolism, creatine metabolism, and cysteine metabolism, can effectively predict the response to ranibizumab treatment, providing potential biomarkers for clinical practice.

Key words: Diabetic macular edema; Diabetic retinopathy; Ranibizumab; Metabolic characteristics; Clinical efficacy; Biomarkers

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见的并发症,也是全球致盲的主要原因之一^[1-2],随着糖尿病患者的增加,DR的患病率也在不断上升^[3-4]。DR在早期可能无明显症状,但其进展可导致视力严重下降甚至失明^[5],糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)作为DR的神经血管并发症,涉及炎症过程,是导致DR患者视力丧失的主要原因^[6-8]。目前玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF)药物是DME的主要治疗方法^[9-10]。然而这些治疗可能存在感染、视网膜脱离和晶状体损伤等风险,且对部分患者特别是晚期DME患者效果欠佳^[11-12]。近年来,雷珠单抗作为一种抗VEGF药物,已成为治疗DME的重要选择,尽管它对多数患者有效,但治疗反应存在个体差异^[9]。因此如何准确预测患者对雷珠单抗的治疗反应,并针对不同患者采取个性化的治疗方案,对于提高DME患者的预后和改善生活质量至关重要。

目前临床上尚缺乏有效的生物标志物来预测DME患者对雷珠单抗的反应。尽管一些影像学 and 临床指标被提出作为潜在预测因子,但其准确性仍有限。近年来,循环代谢指标在DME的发生发展中受到了广泛关注^[13]。代谢组学分析发现,DME患者血清和眼部样本中存在大量特异性代谢物质的改变,这些改变反映了疾病的发病机制和病理过程,为DME的早期诊断和监测提供了可能^[14-15]。研究表明,丙氨酸、丙酮酸、酪氨酸^[16]、葡萄糖、乳酸、肌酐^[17]、谷氨酰胺^[15]、胱抑素和HbA1c^[15,18]等代谢物在进展期DR中发挥重要作用。然而关于这些代谢物的变化与DME患者临床预后相关性研究相对较少,因此,如何通过这些代谢数据预测DME患者预

后,并为临床提供有效可靠的治疗方案参考具有重要意义^[19-20]。

本研究旨在探索循环代谢指标在预测DME患者对雷珠单抗治疗反应中的作用。通过分析DME患者血液代谢物变化,并结合治疗反应数据,揭示代谢指标与雷珠单抗治疗效果的关联性,为个体化治疗和提高DME患者治疗效果提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性队列研究,将2018年1月1日—2023年1月1日期间在无锡市第九人民医院眼科行玻璃体腔内注射治疗的46例糖尿病患者作为研究对象。本研究遵循《赫尔辛基宣言》原则,经无锡市第九人民医院伦理委员会批准进行(伦理号:KS2017091)。

纳入标准:①>18岁,患有II型糖尿病和DR(如果双眼符合要求,则随机纳入1只眼睛);②光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)(拓普康3D-OCT-1)证实DME累及中央凹中心,中央视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)>320 μm ;③入院检查有详细的血糖、血脂、血压和其他代谢指标的实验室检查报告;④签署知情同意书。

排除标准:①患有其他眼底疾病;②患有酮症酸中毒、高渗综合征等急性代谢性疾病患者;③患有重大心脑血管疾病、瓣膜性心脏病、中风和外周动脉疾病等;④近6个月内接受过其他眼部手术或治疗;⑤因疾病、精神或认知功能问题无法完成后续随访。

1.2 方法

1.2.1 基线资料的收集

完善登记受试者临床信息,记录可能与结局

(视力预后)相关的其他暴露因素,包括年龄、性别、眼别、晶体状态、糖尿病病程、DR 分期、CRT,最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA),高血压病史和激光光凝史等,并汇总收集受试者入院常规血液检查结果,包括丙酮酸、酪氨酸、葡萄糖、HbA1c、乳酸、肌酐、尿酸、尿素、谷氨酰胺、胆固醇和胱抑素等。糖尿病病程长度、控制情况和生活方式等情况通过病历回顾获取,高血压和血脂异常的数据通过病历中的临床诊断记录获取。

1.2.2 研究干预、治疗及随访方案

本研究的主要结局指标为雷珠单抗治疗 3 个月时的解剖学反应和视力反应:解剖学反应以 CRT 变化表征,视力反应以 BCVA 变化表征。在此基础上进一步分析基线全身代谢指标与上述两类治疗反应之间的相关性。所有入组患者在基线时每月从距离角膜缘 3.5 mm~4 mm 处接受玻璃体腔注射雷珠单抗(诺华制药公司,澳大利亚悉尼)0.5 mg/0.05 mL,持续 3 个月(基线、第 1 个月和第 2 个月)。在第 3 次注射后 1 个月(即治疗第 3 个月末)复查光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)及 BCVA,作为本研究的主要随访时间点。OCT 检查均使用同一台设备,由同一名有经验的技师完成,自动测量黄斑中心 1 mm 区域的 CRT,取平均值进行分析。BCVA 采用标准 Snellen 视力表,在相同光照条件下由同一视功能检查员进行检测,并换算为对数最小角分辨率(logarithm of the minimum angle of resolution, logMAR)记录。为量化治疗反应,本研究分别构建解剖学反应和视力反应指标。解剖学反应以 CRT 变化百分比表示,计算公式为:

$$\Delta CRT = \frac{(\text{CRT 基线} - \text{CRT 3 个月})}{\text{CRT 基线}} \times 100\%$$

参考既往关于 DME 抗 VEGF 治疗的研究以及相关共识意见,普遍采用中央视网膜厚度减薄 $\geq 20\%$ 作为良好解剖学应答或治疗反应界值, $< 20\%$ 则提示解剖学反应有限^[21]。因此,本研究将 $\Delta CRT \geq 20\%$ 定义为“有 CRT 解剖学反应”, $\Delta CRT < 20\%$ 为“无 CRT 解剖学反应”。

视力反应以 BCVA (logMAR) 变化值表示,计算公式为:

$$\Delta BCVA = BCVA \text{ 基线} - BCVA \text{ 3 个月}$$

根据 ETDRS 视力评估中常用的换算方法,每增加 1 个字母约对应 0.02 logMAR 的变化^[22]。本研究为敏感捕捉早期或轻度视力改善趋势,设定 $\Delta BCVA > 0.02$ (即较基线至少改善约 1 个 ETDRS 字母)为“有 BCVA 视力反应”, $\Delta BCVA \leq 0.02$ 为“无 BCVA 视力反应”。

在上述定义基础上,将患者进一步分为有/无 CRT 反应组和有/无 BCVA 反应组,用于后续的组间比较和多因素分析。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 26.0 软件。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料以 $n(\%)$,并计算率的 95% 可信区间。根据研究前后评分差值是否满足正态性,计量资料的组内比较采用配对 t 检验或 Wilcoxon 符号秩检验进行分析;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验进行分析;等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验进行分析。对于单变量分析中与主要结局显著相关的代谢指标 ($P < 0.10$),进一步采用多因素 Logistic 回归模型评估其独立预测价值,调整了年龄和性别等可能的混杂因素,最终结果以比值比 (OR) 和 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 表示。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者的一般资料及基线临床数据

2018 年 1 月 1 日至 2023 年 1 月 1 日,从无锡市第九人民医院住院患者中选取 63 例糖尿病患者参加本次研究,其中 46 例完成了随访。40~90 (66.3 \pm 7.62) 岁;28 例 (60.87%) 女性。基线最佳矫正视力 (LogMAR) 为 (0.90 \pm 0.56), CRT 为 (568.20 \pm 103.3) μm 。13 例 (28.26%) 的糖尿病病程超过 20 年。根据国际临床 DR 疾病严重程度分级,23 例患者 (50%) 为 PDR, 31 例患者 (67.39%) 之前接受过激光治疗。见表 1。

2.2 患者对雷珠单抗治疗的临床反应

本研究总结了患者对雷珠单抗治疗的临床反应,治疗第 3 个月时, CRT 值从基线时的 (568.20 \pm 103.3) μm 下降为 (453.6 \pm 87.96) μm , 差异有统计学意义 ($P < 0.000 1$); 平均最佳矫正视力 (LogMAR) 从基线时的 (0.90 \pm 0.56) 改善至 (0.69 \pm 0.54), 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。见表 2。

表 1 患者的一般资料及基线临床数据
 Table 1 General characteristics and baseline clinical data of patients

指标	数值	指标	数值
性别		DR 分期	
男	18(39.13)	NPDR	23(50.00)
女	28(60.87)	PDR	23(50.00)
年龄/平均值(SD)	66.30±7.62	激光光凝史	
眼别		是	31(67.39)
左眼	19(41.30)	否	15(32.61)
右眼	27(58.70)	丙酮酸/($\mu\text{mol/L}$)	86.20±41.33
晶体状态		酪氨酸/($\mu\text{mol/L}$)	213.10±175.10
人工晶体	24(52.17)	葡萄糖/(mmol/L)	9.13±2.42
自身晶体	22(47.83)	糖化血红蛋白/(%)	7.98±1.91
基线 BCVA logMAR	0.90±0.56	乳酸/(mmol/L)	1.75±1.20
基线 CRT/(μm)	568.20±103.30	肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	104.30±55.83
糖尿病病程/年		尿酸/($\mu\text{mol/L}$)	356.90±122.80
0~10	11(23.91)	尿素/(mmol/L)	8.29±4.02
11~20	22(47.83)	谷氨酰胺/($\mu\text{mol/L}$)	36.89±15.00
>20	13(28.26)	胆固醇/(mmol/L)	4.04±1.79
		胱抑素/(mg/L)	0.77±0.39

表 2 患者治疗 3 个月后临床特征的变化
 Table 2 Changes in clinical characteristics of patients after 3 months of treatment

指标	治疗前	治疗 3 个月	基线与月度之间的平均变化	<i>t</i>	<i>P</i>
CRT	568.20±103.30	453.60±87.96	(-114.60±124.90)[-401.00-216.00]	437.5	<0.001
BCVA	0.90±0.56	0.69±0.54	(-0.21±0.27)[-1.20-0.20]	617	<0.001

2.3 全身代谢特征与 CRT 变化的关系

本研究根据基线和治疗第 3 个月后 CRT 的变化是否超过 20%，将患者分为有 CRT 反应组和无 CRT 反应组，25 例患者(54.34%)在接受雷珠单抗治疗后，CRT 下降超过 20%(见表 3)。患者基线时的糖代谢相关的丙酮酸和乳酸与患者对雷珠单抗治疗的解剖学反应存在相关性。CRT 反应组(CRT 降低 $\geq 20\%$)丙酮酸平均水平为(68.67±29.75) $\mu\text{mol/L}$ ，而无 CRT 反应组(CRT 降低 $< 20\%$)丙酮酸平均水平为(107.1±44.04) $\mu\text{mol/L}$ ($P = 0.02$)。具有良好 CRT 反应组乳酸平均水平为(1.32±0.88) mmol/L ，

而无 CRT 反应组乳酸平均水平为(2.26±1.33) mmol/L ($P = 0.0103$)。葡萄糖和糖化血红蛋白也存在类似的相关性，CRT 反应组的葡萄糖和糖化血红蛋白分别为(8.164±1.25) mmol/L 和(7.32±2.00)%($P = 0.0051$)，而无 CRT 反应组葡萄糖和糖化血红蛋白分别为(10.28±2.96) mmol/L 和(8.76±1.56)%($P = 0.0053$)。此外与肌酸代谢相关的肌酐和 CRT 的变化同样具有相关性，具有良好 CRT 反应组肌酐平均水平为(85.80±31.67) $\mu\text{mol/L}$ ，而无 CRT 反应组肌酐平均水平为(126.4±69.77) $\mu\text{mol/L}$ ($P = 0.0318$)。见表 3。

表 3 根据解剖反应模式筛选的临床数据
 Table 3 Clinical data stratified by anatomic response pattern

指标	CRT 反应组 (<i>n</i> = 25)	无 CRT 反应组 (<i>n</i> = 21)	<i>t</i>	<i>P</i>
丙酮酸/($\mu\text{mol/L}$)	68.67±29.75	107.10±44.04	125	0.0200
酪氨酸/($\mu\text{mol/L}$)	237.90±183.10	183.50±164.50	224	0.4020
葡萄糖/(mmol/L)	8.16±1.25	10.28±2.96	137.5	0.0051
糖化血红蛋白/%	7.32±2.00	8.76±1.56	138	0.0053
乳酸/(mmol/L)	1.32±0.88	2.26±1.33	147.5	0.0103
肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	85.80±31.67	126.40±69.77	165.5	0.0318
尿酸/($\mu\text{mol/L}$)	359.40±126.40	353.90±121.50	158	0.9304

续表

指标	CRT 反应组 (n=25)	无 CRT 反应组 (n=21)	t	P
尿素/(mmol/L)	8.66±3.74	7.90±4.40	238	0.595 6
谷氨酰胺/(μmol/L)	35.54±13.89	38.50±16.43	234	0.540 5
胆固醇/(mmol/L)	3.98±1.89	4.10±1.71	255	0.874 2
胱抑素/(mg/L)	0.67±0.31	0.90±0.44	183.5	0.080 6

2.4 全身代谢特征与 BCVA 变化的关系

本研究根据基线和治疗第 3 个月 BCVA 的提升是否超过 0.02,将患者分为有 BCVA 反应组和无 BCVA 反应组,26 例患者(56.52%)在接受雷珠单抗治疗后,BCVA 的提升超过 0.02,见表 4。患者基线时的糖代谢相关的乳酸指标与患者对雷珠单抗治疗的最佳矫正视力反应存在相关性。具有良好 BCVA 反应组(LogMAR BCVA 降低 ≥0.2)的乳酸平均水平为(1.40±0.96)mmol/L,而无 BCVA 反应组(LogMAR BCVA<0.2)乳酸平均水平为(2.20±

1.34)mmol/L(P=0.03)。葡萄糖和糖化血红蛋白也存在类似的相关性,有良好 BCVA 反应组的葡萄糖和糖化血红蛋白分别为(8.42±1.74)mmol/L 和(7.41±1.76)%(P=0.028 3),而无 BCVA 反应组葡萄糖和糖化血红蛋白分别为(10.06±2.88)mmol/L 和(8.70±1.89)%(P=0.013 9)。此外,与胱氨酸代谢相关的胱抑素和 BCVA 的变化同样具有相关性,具有良好 BCVA 反应组胱抑素平均水平为(0.65±0.33)mg/L,而无 BCVA 反应组胱抑素平均水平为(0.93±0.42)mg/L(P=0.019 7)。见表 4。

表 4 根据最佳矫正视力反应模式筛选的临床数据
Table 4 Clinical characteristics stratified by BCVA response pattern

指标	BCVA 反应组 (n=26)	无 BCVA 反应组 (n=20)	t	P
丙酮酸/(μmol/L)	81.81±41.00	91.90±42.10	220	0.382 0
酪氨酸/(μmol/L)	205.70±185.30	222.70±165.20	240	0.664 5
葡萄糖/(μmol/L)	8.42±1.74	10.06±2.88	161.5	0.028 3
糖化血红蛋白/%	7.41±1.76	8.70±1.89	150	0.013 9
乳酸/(mmol/L)	1.40±0.96	2.20±1.34	162.5	0.030 0
肌酐/(μmol/L)	97.73±58.03	113.00±53.05	205	0.227 1
尿酸/(μmol/L)	353.80±115.60	361.00±134.60	258	0.973 8
尿素/(mmol/L)	8.35±4.50	8.22±3.41	256.5	0.943 1
谷氨酰胺/(μmol/L)	33.78±13.53	40.94±16.17	195	0.154 3
胆固醇/(mmol/L)	4.10±1.83	3.96±1.79	246.5	0.771 1
胱抑素/(mg/L)	0.65±0.33	0.93±0.42	156	0.019 7

2.5 多因素 logistics 回归分析

为进一步明确代谢指标对雷珠单抗治疗反应的独立预测价值,本研究对单因素分析中显著相关(P<0.10)的代谢指标进行多因素 logistic 回归分析,调整年龄和性别等混杂因素。结果显示在 CRT

改善的预测模型中,丙酮酸、葡萄糖、糖化血红蛋白、乳酸(OR=2.19,95%CI:1.17~4.09,P=0.014)及肌酐在多因素分析中仍保持显著相关性。胱抑素的 OR 值为 5.30(95%CI:0.98~28.58),但差异无统计学意义(P=0.052)。见表 5。

表 5 全身代谢特征与 CRT 变化的关系(多因素 logistics 回归分析)

Table 5 Association between systemic metabolic characteristics and changes in CRT (multivariable logistic regression analysis)

指标	单因素 OR(95%CI)	P	多因素 OR(95%CI)	P
丙酮酸/(μmol/L)	1.03(1.01~1.05)	0.004	1.03(1.01~1.05)	0.003
葡萄糖/(mmol/L)	1.65(1.13~2.40)	0.009	1.66(1.13~2.43)	0.019
糖化血红蛋白/%	1.59(1.09~2.33)	0.033	1.71(1.13~2.59)	0.012
乳酸/(mmol/L)	2.19(1.17~4.08)	0.014	2.19(1.17~4.09)	0.014
肌酐/(μmol/L)	1.02(1.00~1.03)	0.028	1.02(1.00~1.03)	0.024
胱抑素/(mg/L)	5.33(0.99~28.79)	0.052	5.30(0.98~28.58)	0.052

校正:年龄、性别

在 BCVA 改善的预测模型中,葡萄糖、糖化血红蛋白、乳酸及胱抑素在多因素分析中差异有统计

学意义,具有独立预测价值。见表 6。

表 6 全身代谢特征与 BCVA 变化的关系
Table 6 Association between systemic metabolic characteristics and changes in BCVA

指标	单因素 OR(95%CI)	P	多因素 OR(95%CI)	P
葡萄糖/(mmol/L)	1.39(1.02~1.88)	0.035	1.42(1.03~1.96)	0.033
糖化血红蛋白/%	1.49(1.04~2.14)	0.031	1.64(1.09~2.49)	0.019
乳酸/(mmol/L)	1.86(1.05~3.28)	0.033	1.91(1.08~3.38)	0.026
胱抑素/(mg/L)	7.72(1.31~45.30)	0.024	8.55(1.38~52.82)	0.021

校正:年龄、性别。

3 讨论

在本研究中,我们探讨了代谢指标在预测 DME 患者雷珠单抗治疗反应中的作用。研究表明,多个代谢指标与患者的临床治疗反应具有显著相关性,尤其是葡萄糖、乳酸、丙酮酸、HbA1c 和肌酐等代谢物。多因素 logistic 回归分析进一步验证了这些代谢指标的独立预测作用。调整年龄和性别后,糖代谢相关指标(葡萄糖、糖化血红蛋白、乳酸)及肌酐仍与 CRT 改善显著负相关,而胱抑素则独立预测 BCVA 的改善。这些代谢物的变化反映了患者体内的代谢紊乱,并可能作为早期预测治疗效果的潜在生物标志物,为临床治疗决策提供重要依据。

丙酮酸和乳酸是反映细胞内氧化磷酸化过程的关键代谢产物。有研究表明,DME 患者血清中丙酮酸和乳酸水平升高,可能与眼部微循环障碍、细胞代谢紊乱以及视网膜缺氧有关^[15,23-24]。这些异常的代谢产物可能导致视网膜组织受损,进一步加重 DME 的进展^[25]。其次,高血糖和较高的 HbA1c 水平与 DME 的风险和严重程度密切相关^[26-28]。本研究结果表明,糖代谢相关的丙酮酸、乳酸、葡萄糖和糖化血红蛋白与 DME 的治疗预后显著负相关,提示这些因素可能是导致 DME 预后不良的危险因素。胱氨酸代谢是一种重要的生物化学过程,涉及细胞内氧化应激、抗氧化反应以及氨基酸代谢^[29-30]。研究显示,血清胱抑素水平与糖尿病肾病风险增加有关^[31],且 DME 患者房水胱抑素 C 水平与 DR 严重程度和 CRT 呈负相关^[32],可能作为 DME 的潜在治疗靶点^[32]。这些发现与本研究观察到的结果一致,即 DME 患者循环中较高的胱抑素水平与不良预后相关,进一步支持了胱抑素在 DME 预后评估中的潜在应用。血清肌酐是肌酸代谢的副产物,通常作为肾功能的标志物,研究表明,在糖尿病患者中,肌酐水平增高与 DME 的发生及其严重程度呈正相关^[33],尿白蛋白与肌酐比值已被确定为 DR 的预测指标^[34],此外,精氨酸-肌酸代谢途径被认为是

DR 的潜在治疗靶点^[35]。本研究发现,DME 患者升高的肌酐水平与治疗效果呈负相关,这可能是由于肌酸代谢异常引起的炎症反应和氧化应激增加,进而加速 DME 的进展并导致不良预后^[36]。

本研究结果强调了代谢标志物在临床治疗中的潜在应用,尤其是在个性化治疗和患者管理方面。我们的研究表明,通过监测患者的代谢标志物,尤其是葡萄糖、乳酸和 HbA1c 等指标,能够为临床医生提供有关患者治疗反应的早期线索,从而优化治疗方案并减少不必要的治疗负担。这一发现也为结合代谢指标与临床参数(如 CRT 和 BCVA)制定个性化治疗方案提供了新思路。尽管本研究揭示了代谢标志物与 DME 患者雷珠单抗治疗反应的显著相关性,但存在一些局限性。首先作为回顾性队列研究,样本量较小且仅在单一医疗中心进行,可能存在选择偏倚且无法进一步进行相关性分析,未来应开展更大规模、多中心的前瞻性研究。其次,本研究未能涵盖所有潜在的代谢物,也未将代谢物与 DME 相关的炎症因子进行关联分析,未来研究应进一步探讨这些因素。本研究仅关注雷珠单抗治疗反应,未考虑其他治疗方法的影响。尽管代谢标志物在预测 DME 治疗反应中具有一定的潜力,仍需更多临床研究验证其长期应用的可行性。结合代谢标志物与传统影像学 and 临床指标,可能显著提高预测模型的准确性,为 DME 的精准治疗提供更有力的支持^[37-38]。

本研究揭示了代谢标志物在预测 DME 患者雷珠单抗治疗反应中的重要作用,尤其是葡萄糖、乳酸、丙酮酸和 HbA1c 等代谢指标的变化与治疗效果密切相关。这些代谢标志物不仅能够反映患者体内的代谢紊乱,还可能通过影响疾病的病理过程,成为评估治疗反应的有效工具。鉴于本研究样本量有限、随访时间较短,且研究设计为单中心观察性研究,上述代谢指标目前更适宜被视为与疗效相关的潜在预测因子,其作为稳定预后的生物标志物的作用仍有待在多中心、大样本、长期随访的前瞻性队列中进一步证实。该发现为临床个性化治疗提供了新

的思路,帮助临床医生根据代谢指标的变化及时调整治疗方案,从而优化 DME 患者的治疗效果和生

参考文献:

- [1] Lundeen EA, Burke-Conte Z, Rein DB, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the US in 2021[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2023, 141(8): 747-754. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2023.2289
- [2] Gonzalez-Cortes JH, Martinez-Pacheco VA, Gonzalez-Cantu JE, et al. Current treatments and innovations in diabetic retinopathy and diabetic macular edema[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 15(1): 122. doi: 10.3390/pharmaceutics15010122
- [3] Association AD. 11. microvascular complications and foot care: *Standards of medical care in diabetes-2021* [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(1): S151-S167. doi: 10.2337/dc21-S011
- [4] Tomkins-Netzer O, Niederer R, Lightman S. The role of statins in diabetic retinopathy [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2024, 34(2): 128-135. doi: 10.1016/j.tcm.2022.11.003
- [5] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Erratum. 2. classification and diagnosis of diabetes; Standards of care in diabetes; 2023. *diabetes care* 2023;46(suppl. 1): S19-S40[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(5): 1106. doi: 10.2337/dc23-s002
- [6] Tatsumi T. Current treatments for diabetic macular edema [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9591. doi: 10.3390/ijms24119591
- [7] Szeto SK, Lai TY, Vujosevic S, et al. Optical coherence tomography in the management of diabetic macular oedema[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2024, 98: 101220. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101220
- [8] Gabrielle PH, Mehta H, Barthelmes D, et al. From randomised controlled trials to real-world data; clinical evidence to guide management of diabetic macular oedema [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2023, 97: 101219. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101219
- [9] Ehlers JP, Yeh S, Maguire MG, et al. Intravitreal pharmacotherapies for diabetic macular edema: a report by the American academy of ophthalmology[J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(1): 88-99. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.07.009
- [10] Virgili G, Curran K, Lucenteforte E, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 2023(6): CD007419. doi: 10.1002/14651858.CD007419.pub7
- [11] Lin TW, Chien Y, Lin YY, et al. Establishing liposome-immobilized dexamethasone-releasing PDMS membrane for the cultivation of retinal pigment epithelial cells and suppression of neovascularization[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 241. doi: 10.3390/ijms20020241
- [12] Sharma D, Zachary I, Jia HY. Mechanisms of acquired resistance to anti-VEGF therapy for neovascular eye diseases[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(5): 28. doi: 10.1167/iovs.64.5.28
- [13] Wang ZY, Yang FY, Cai SW, et al. Plasma metabolomic profiling of diabetic macular edema [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 10012. doi: 10.1038/s41598-025-94759-8
- [14] Wang HY, Fang JW, Chen FG, et al. Metabolomic profile of diabetic retinopathy: a GC-TOFMS-based approach using vitreous and aqueous humor [J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(1): 41-51. doi: 10.1007/s00592-019-01363-0
- [15] Du XH, Yang L, Kong L, et al. Metabolomics of various samples advancing biomarker discovery and pathogenesis elucidation for diabetic retinopathy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1037164. doi: 10.3389/fendo.2022.1037164
- [16] Welsh P, Rankin N, Li Q, et al. Circulating amino acids and the risk of macrovascular, microvascular and mortality outcomes in individuals with type 2 diabetes: results from the ADVANCE trial [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(7): 1581-1591. doi: 10.1007/s00125-018-4619-x
- [17] Lin HT, Cheng ML, Lo CJ, et al. 1H nuclear magnetic resonance (NMR)-based cerebrospinal fluid and plasma metabolomic analysis in type 2 diabetic patients and risk prediction for diabetic microangiopathy[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 874. doi: 10.3390/jcm8060874
- [18] Sun Y, Zou HL, Li XJ, et al. Plasma metabolomics reveals metabolic profiling for diabetic retinopathy and disease progression [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 757088. doi: 10.3389/fendo.2021.757088
- [19] Liew G, Lei Z, Tan G, et al. Metabolomics of diabetic retinopathy[J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(11): 102. doi: 10.1007/s11892-017-0939-3
- [20] Zuo JJ, Lan Y, Hu HL, et al. Metabolomics-based multidimensional network biomarkers for diabetic retinopathy identification in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(1): e001443. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001443
- [21] Lu W, Xiao K, Zhang X, et al. A machine learning model for predicting anatomical response to Anti-VEGF therapy in diabetic macular edema. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1603958. doi: 10.3389/fcell.2025.1603958
- [22] Wang P, Hu Z, Hou M, et al. Relationship between macular thickness and visual acuity in the treatment of di-

- abetic macular edema with anti-VEGF therapy: systematic review. *J Vitreoretin Dis*, 2023, 7(1): 57-64. doi: 10.1177/24741264221138722
- [23] Li MM, Shao JJ, Guo ZJ, et al. Novel mitochondrion-targeting copper(II) complex induces HK2 malfunction and inhibits glycolysis via Drp1-mediated mitophagy in HCC[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(5): 3091-3107. doi: 10.1111/jcmm.14971
- [24] Jian QZ, Wu YJ, Zhang F. Metabolomics in diabetic retinopathy: from potential biomarkers to molecular basis of oxidative stress[J]. *Cells*, 2022, 11(19): 3005. doi: 10.3390/cells11193005
- [25] Kieran NW, Suresh R, Dorion MF, et al. microRNA-210 regulates the metabolic and inflammatory status of primary human astrocytes [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 10. doi: 10.1186/s12974-021-02373-y
- [26] Xu YX, Pu SD, Zhang YT, et al. Insulin resistance is associated with the presence and severity of retinopathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2024, 52(1): 63-77. doi: 10.1111/ceo.14344
- [27] Jensen ET, Rigdon J, Rezaei KA, et al. Prevalence, progression, and modifiable risk factors for diabetic retinopathy in youth and young adults with youth-onset type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(6): 1252-1260. doi: 10.2337/dc22-2503
- [28] Suzuki Y, Kiyosawa M. Relationship between diabetic nephropathy and development of diabetic macular edema in addition to diabetic retinopathy [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(5): 1502. doi: 10.3390/biomedicines11051502
- [29] Fan YM, Tan X, Zhao HC, et al. Cysteine metabolism in tumor redox homeostasis[J]. *Curr Med Chem*, 2023, 30(16): 1813-1823. doi: 10.2174/0929867329666220817141227
- [30] Yoon SJ, Combs JA, Falzone A, et al. Comprehensive metabolic tracing reveals the origin and catabolism of cysteine in mammalian tissues and tumors [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(9): 1426-1442. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-22-3000
- [31] Feng BY, Lu Y, Ye L, et al. Mendelian randomization study supports the causal association between serum cystatin C and risk of diabetic nephropathy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1043174. doi: 10.3389/fendo.2022.1043174
- [32] Han RY, Gong RW, Liu W, et al. Proteome changes associated with the VEGFR pathway and immune system in diabetic macular edema patients at different diabetic retinopathy stages [J]. *Curr Eye Res*, 2022, 47(7): 1050-1060. doi: 10.1080/02713683.2022.2068181
- [33] 涂晶, 彭玉惠. 肾功能相关指标与糖尿病视网膜病变的相关性[J]. *中国医学工程*, 2023, 31(10): 29-33. doi: 10.19338/j.issn.1672-2019.2023.10.007
- TU Jing, PENG Yuhui. Correlation of renal function related indicators and diabetic retinopathy in patients [J]. *China Medical Engineering*, 2023, 31(10): 29-33. doi: 10.19338/j.issn.1672-2019.2023.10.007
- [34] Wang DN, Fan KW, He ZP, et al. The relationship between renal function and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes: a three-year prospective study[J]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e14662. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14662
- [35] Sun Y, Kong L, Zhang AH, et al. A hypothesis from metabolomics analysis of diabetic retinopathy: arginine-creatine metabolic pathway may be a new treatment strategy for diabetic retinopathy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 858012. doi: 10.3389/fendo.2022.858012
- [36] Khoja S, Lambert J, Nitzahn M, et al. Gene therapy for guanidinoacetate methyltransferase deficiency restores cerebral and myocardial creatine while resolving behavioral abnormalities [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2022, 25: 278-296. doi: 10.1016/j.omtm.2022.03.015
- [37] Apuzzo A, Gravina S, Panozzo G, et al. From diagnosis to prognosis: a paradigm shift for multimodal imaging in assessing diabetic macular edema[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2024, 34(1): 7-10. doi: 10.1177/11206721231199149
- [38] Parravano M, Cennamo G, Di Antonio L, et al. Multimodal imaging in diabetic retinopathy and macular edema: an update about biomarkers[J]. *Surv Ophthalmol*, 2024, 69(6): 893-904. doi: 10.1016/j.survophthal.2024.06.006

(编辑:李纬)