

血清 CysC 和 CTRP9 水平对 2 型糖尿病视网膜病变的诊断价值

张书¹ 景海霞² 刘勤¹ 马建军¹ 白惠玲¹

¹甘肃省人民医院眼科,兰州 730000;²甘肃中医药大学第一临床医学院,兰州 730000

通信作者:刘勤,Email:summliu@126.com

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C(CysC)和 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9(CTRP9)水平对 2 型糖尿病患者糖尿病视网膜病变(DR)及糖尿病黄斑水肿(DME)的诊断价值。方法 采用横断面研究方法,纳入 2021 年 4 月至 2022 年 4 月在甘肃省人民医院就诊的 135 例 2 型糖尿病患者,年龄 45~75 岁,按照 DR 分级标准将患者分为无 DR(NDR)组、非增生型 DR(NPDR)组和增生型 DR(PDR)组,每组 45 例。根据有无 DME 将 NPDR 组和 PDR 组患者分为 DME 组 51 例和非 DME 组 39 例。另选取 45 名健康体检者作为正常对照组。采集受检者空腹外周静脉血,检测血清中糖化血红蛋白、空腹血糖、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、CysC 和 CTRP9 水平。比较各组 CysC 和 CTRP9 表达差异。采用多因素 Logistic 回归分析模型评估 DR 及 DME 的独立影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 CysC 和 CTRP9 对 DR 及 DME 的诊断价值。结果 正常对照组、NDR 组、NPDR 组和 PDR 组血清 CysC 水平分别为 0.74(0.67, 0.83)、1.03(0.85, 1.22)、1.40(0.98, 1.63)和 1.66(1.31, 1.85) mg/L,呈逐渐升高趋势;CTRP9 水平分别为 (136.90±14.95)、(120.23±16.31)、(109.50±14.71)和 (90.99±13.88) pg/ml,呈逐渐降低趋势;组间总体比较差异均有统计学意义($Z=89.430, P<0.001; F=74.242, P<0.001$),组间两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。与非 DME 组相比,DME 组血清 CysC 水平显著升高、CTRP9 水平显著降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 CysC($OR=19.742, 95\%CI:4.515\sim 86.316, P<0.001$)是 DR 发生的独立危险因素,CTRP9 水平($OR=0.937, 95\%CI:0.908\sim 0.966, P<0.001$)是 DR 发生的保护因素;血清 CTRP9 水平($OR=0.838, 95\%CI:0.778\sim 0.903, P<0.001$)为 DME 发生的保护因素。ROC 曲线结果显示,血清 CysC 和 CTRP9 水平单独及联合诊断 2 型糖尿病患者并发 DR 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.798、0.802 和 0.870,血清 CysC 和 CTRP9 水平截断值分别取 1.34 mg/L 和 110.12 pg/ml 时可获得最佳诊断效能;其单独及联合诊断 DR 患者并发 DME 的 AUC 分别为 0.682、0.923 和 0.923,血清 CTRP9 水平的截断值取 104.68 pg/ml 时可获得最佳诊断效能。结论 血清 CysC 水平升高及 CTRP9 水平降低是 2 型糖尿病患者发生 DR 的危险因素,血清 CTRP9 水平降低为 DR 患者发生 DME 的危险因素之一。

【关键词】 糖尿病;糖尿病视网膜病变;黄斑水肿;胱抑素 C; C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9; 诊断

基金项目:兰州市科技计划(2020-ZD-18);甘肃省卫生行业科研计划(GSWSKY-2019-40);甘肃省人民医院院内科研基金(20GSSY1-15)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220818-00382

Diagnostic value of serum cystatin C and C1q tumor necrosis factor-related protein 9 for diabetic retinopathy in type 2 diabetes

Zhang Shu¹, Jing Haixia², Liu Qin¹, Ma Jianjun¹, Bai Huiling¹

¹Department of Ophthalmology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China; ²The First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Liu Qin, Email: summliu@126.com

【Abstract】 Objective To explore the diagnostic value of serum cystatin C (CysC) and C1q tumor necrosis factor-related protein 9 (CTRP9) levels for diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) in patients with type 2 diabetes. **Methods** A cross-sectional study was conducted. A total of 135 patients with type 2 diabetes, aged 45–75 years, who were treated in Gansu Provincial Hospital from April 2021 to April 2022 were included. According to DR grading standard, patients were divided into non-DR (NDR) group, non-proliferative DR

(NPDR) group and proliferative DR (PDR) group, with 45 patients in each group. The DR patients were subdivided into DME group (51 cases) and non-DME group (39 cases). A total of 45 healthy subjects were selected as the normal control group. Fasting peripheral venous blood was collected to detect serum glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose, triacylglycerol, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, CysC and CTRP9 levels. The expression of CysC and CTRP9 levels among different groups were compared. The independent influencing factors of DR and DME were evaluated by multivariate logistic regression analysis model. The diagnostic value of serum CysC and CTRP9 in DR and DME were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. This study adhered to the Declaration of Helsinki and the study protocol was approved by the Ethics Committee of Gansu Provincial Hospital (No. 2021-301). All patients were informed about the purpose and methods of the study and signed an informed consent form.

Results Serum CysC levels in normal control group, NDR group, NPDR group and PDR group were 0.74 (0.67, 0.83), 1.03 (0.85, 1.22), 1.40 (0.98, 1.63) and 1.66 (1.31, 1.85) mg/L, respectively, showing a gradually increasing trend, and the serum CTRP9 levels were (136.90 ± 14.95), (120.23 ± 16.31), (109.50 ± 14.71) and (90.99 ± 13.88) pg/ml, respectively, showing a gradually decreasing trend, with statistically significant overall comparison differences among groups ($Z = 89.430, P < 0.001; F = 74.242, P < 0.001$), the comparison within groups was statistically significant (all at $P < 0.05$). Compared with non-DME group, the serum CysC level was significantly increased and serum CTRP9 level was significantly decreased in DME group (both $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that serum CysC (odds ratio [OR] = 19.742, 95% confidence interval [CI]: 4.515–86.316, $P < 0.001$) was the independent risk influencing factors for the occurrence of DR, and CTRP9 (OR = 0.937, 95% CI: 0.908–0.966, $P < 0.001$) was a protective factor for the occurrence of DR. Serum CTRP9 level (OR = 0.838, 95% CI: 0.778–0.903, $P < 0.001$) was a protective factor for DME. The ROC curve showed that the area under ROC curve (AUC) for serum CysC and CTRP9 levels alone and in combination for the diagnosis of DR in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by DR were 0.798, 0.802 and 0.870, respectively. The cutoff values of serum CysC and CTRP9 levels to obtain the best diagnostic efficacy were 1.34 mg/L and 110.12 pg/ml, respectively. The AUC for serum CysC and CTRP9 level alone and in combination for the diagnosis of DME in DR patients were 0.682, 0.923 and 0.923, respectively. The cutoff value of serum CTRP9 level to obtain optimal diagnostic efficacy was 104.68 pg/ml.

Conclusions The enhanced expression of serum CysC level and reduced expression of serum CTRP9 level are the risk factors for the development of DR in type 2 diabetes patients. The decrease of serum CTRP9 level is one of the risk factors for the development of DME in DR patients.

[Key words] Diabetes mellitus; Diabetic retinopathy; Macular edema; Cystatin C; C1q tumor necrosis factor-related protein 9; Diagnosis

Fund program: Science and Technology Plan Project of Lanzhou (2020-ZD-18); Medical Research Plan Project of Gansu Province (GSWSKY-2019-40); Scientific Research Fund Project of Gansu Provincial Hospital (20GSSY1-15)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220818-00382

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是 2 型糖尿病患者常见的眼部微血管并发症。2021 年全球糖尿病患者人数为 5.366 亿人, 患病率约为 10.5%, 预计 2045 年将增加至 7.832 亿人, 患病率达 12.2%^[1], 而全球 DR 患者将增至 1.605 亿^[2]。在 DR 的发展过程中, 增生型 DR (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 和糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是 DR 患者视力损伤的主要原因。因此, DR 的早期诊断和有效管理至关重要。胱抑素 C (cystatin C, CysC) 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族中的一员, 在体内广泛表达^[3]。已有研究证明, CysC 是早期糖尿病肾病的敏感标志物, 且在 DR 患者血清中也

有显著表达^[4-5]。C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (C1q tumor necrosis factor related protein 9, CTRP9) 是一种新发现的脂肪细胞因子, 与脂联素的氨基酸高度同源, 主要产生于脂肪组织, 可降低血清葡萄糖水平, 与糖尿病及其并发症的发生和发展有关^[6]。此外, CysC 可通过促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的产生驱动血管生成^[4], 而 CTRP9 在抑制炎症因子及黏附分子表达的同时还可以平衡 VEGF 的表达^[7], 推测 CysC 和 CTRP9 可能通过共同促进 VEGF 的生成参与 DR 及 DME 的进展。本研究通过分析不同阶段 DR 及 DME 患者血清中 CysC 和 CTRP9 的表达水平, 探讨 CysC 和 CTRP9 在 DR 及 DME 发病

中的作用,以期为 DR 早期预防、病情监测寻找有效的生物学指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面研究方法,纳入 2021 年 4 月至 2022 年 4 月在甘肃省人民医院就诊的 2 型糖尿病患者 135 例,其中男 79 例,女 56 例;年龄 45 ~ 75 岁,平均(58.73±9.50)岁;糖尿病病程 1~30 年,平均(10.67±5.80)年。依据患者是否合并 DR 分为无 DR(non-DR, NDR)组、非 PDR(non-PDR, NPDR)组和 PDR 组,每组 45 例。依据患者荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)(Spectralis HRA, 德国海德堡公司)和光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)(CIRRUS, 德国蔡司公司)检查结果将 DR 患者分为 DME 组 51 例和非 DME 组 39 例。同期纳入年龄、性别相匹配的健康体检者 45 人作为正常对照组,其中男 26 例,女 19 例;平均(58.51±8.22)岁。NDR 纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[8]中 2 型糖尿病的诊断标准;(2)经 Daytona 激光扫描检眼镜(英国 OPTOS 公司)免扩瞳眼底照相及扩瞳后裂隙灯显微镜联合前置镜(美国 VOLK 公司)检查未发现 DR。DR 纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病的诊断标准;(2)发现双眼任意一眼有 DR 且行 FFA 和 OCT 检查进一步确诊为 DR 者。PDR 纳入标准:(1)符合 DR 的诊断标准;(2)任意一眼有 PDR 者。采用《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年版)》^[9]中建议的分期方法, NPDR 分为 I~III 期,即轻度非增生期、中度非增生期和重度非增生期;PDR 为 IV~VI 期,即增生早期、纤维增生期和增生晚期。同一病例眼底照相、FFA 及 OCT 读片均由 3 位经验丰富的眼底病医师完成,若诊断有分歧,则剔除该病例。排除标准:(1)1 型糖尿病、特殊类型糖尿病、妊娠期糖尿病患者;(2)既往有眼内手术史、眼内注药史(抗 VEGF 药物或糖皮质激素)、视网膜激光光凝史者;(3)有免疫性疾病、心脑血管疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤、重度肝肾功能不全、严重感染性疾病者;(4)近 3 个月内有抗炎、糖皮质激素及免疫抑制剂药物治疗史者;(5)近 3 个月内有糖尿病高渗性昏迷、糖尿病酮症酸中毒者;(6)有白内障、青光眼、葡萄膜炎及其他眼底疾病者。正常对照组排除患高血压、糖尿病、系统性疾病及眼部疾病者。各组受检者基线资料比较见表 1 和表 2。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经甘肃省人民医院伦理委员会审核批准(批文

号:2021-301),所有患者均已了解本研究的目的和方法并签署知情同意书。

1.2 方法

采集受检者晨起空腹肘静脉血 5 ml,室温静置半小时,4 500 r/min 离心 10 min,吸取上层清亮血清,分为 2 份置于 EP 管中,放于 -80 °C 冰箱保存。采用 HLC-723G11 分析仪(日本 TOSOH 公司)检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平;采用 Ci16200 全自动生化分析仪(美国雅培公司)检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、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)和血清 CysC 水平,其中 CysC 检测使用免疫比浊法;采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血清 CTRP9 水平,所有操作严格遵循试剂盒(江苏菲亚生物科技有限公司)说明书进行,CTRP9 可检测水平为 17.5~700 pg/ml,批内及批间变异系数分别小于 10% 和 12%。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行统计分析。采用 Shapiro-Wilk 检验对计量资料行正态分布检验,正态分布或近似正态分布的计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 Levene 检验证实组间方差齐,正常对照组、NDR 组、NPDR 组和 PDR 组间血清 CTRP9 水平差异比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用 LSD-*t* 检验,DME 组与非 DME 组间血清 CTRP9 水平差异比较采用独立样本 *t* 检验;不满足正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,多组间总体差异比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,组间多重比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,DME 组与非 DME 组间各指标差异比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料采用比值表示,组间差异比较采用 χ^2 检验。将组间差异 $P < 0.05$ 的指标作为自变量,采用多因素 Logistic 回归分析模型评估 DR 及 DME 的独立影响因素,使用方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)评估变量间潜在的多重共线性, $VIF < 5$ 则认为变量间不存在明显的多重共线性;计算各危险因素比值比(odds ratio, OR)及 95% 置信区间(confidence interval, CI)。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血清 CysC、CTRP9 对 DR 及 DME 的诊断价值,并计算 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC),分析血清 CysC、CTRP9 水平的最佳截断点。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 各组受检者基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data among different groups

组别	例数	性别构成比* (男/女, n)	年龄# [M(Q ₁ , Q ₃), 岁]	病程# [M(Q ₁ , Q ₃), 年]	BMI# [M(Q ₁ , Q ₃), kg/m ²]	HbA1c# [M(Q ₁ , Q ₃), %]
正常对照组	45	26/19	58(52, 65)	-	21.57(20.58, 23.39)	5.20(4.70, 5.65)
NDR 组	45	29/16	59(51, 66)	7(4, 10)	23.67(22.17, 26.29) ^a	7.40(6.65, 9.35) ^a
NPDR 组	45	22/23	59(50, 67)	10(7, 12) ^b	22.81(21.34, 21.62) ^a	8.10(7.30, 10.10) ^a
PDR 组	45	28/17	57(51, 67)	13(10, 19) ^{bc}	21.80(20.12, 23.41) ^b	9.20(7.90, 10.50) ^{ab}
χ ² /Z 值		2.629	0.229	32.632	17.146	104.248
P 值		0.453	0.973	<0.001	0.001	<0.001

组别	例数	FBG# [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	TC# [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	TG# [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	LDL-C# [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	HDL-C# [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L]
正常对照组	45	5.30(5.00, 5.85)	3.47(3.05, 4.00)	1.32(0.97, 1.67)	2.88(2.31, 3.22)	1.30(1.13, 1.77)
NDR 组	45	9.10(7.30, 10.35) ^a	4.67(4.00, 5.37) ^a	1.52(1.16, 2.20) ^a	2.75(2.23, 3.17)	0.99(0.85, 1.23) ^a
NPDR 组	45	8.40(7.05, 10.90) ^a	4.56(3.84, 5.05) ^a	1.47(1.13, 2.16)	2.38(2.09, 3.03)	1.14(0.94, 1.28) ^a
PDR 组	45	9.10(7.05, 11.45) ^a	4.56(3.91, 4.82) ^a	1.42(1.07, 1.87)	2.80(2.24, 3.08)	1.07(0.97, 1.37) ^{ab}
χ ² /Z 值		81.052	32.652	6.668	3.020	31.066
P 值		<0.001	<0.001	0.083	0.388	<0.001

注:与正常对照组比较,^aP<0.05;与 NDR 组比较,^bP<0.05;与 NPDR 组比较,^cP<0.05(*:χ² 检验;#:Kruskal-Wallis H 检验, Mann-Whitney U 检验) - :无数据;NDR:无糖尿病视网膜病变;NPDR:非增生型糖尿病视网膜病变;PDR:增生型糖尿病视网膜病变;BMI:体质量指数;HbA1c:糖化血红蛋白;FBG:空腹血糖;TC:总胆固醇;TG:三酰甘油;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇

Note:Compared with normal control group,^aP<0.05;compared with NDR group,^bP<0.05;compared with NPDR group,^cP<0.05(*:χ² test;#:Kruskal-Wallis H test, Mann-Whitney U test) -:no data;NDR:non diabetic retinopathy;NPDR:non-proliferative diabetic retinopathy;PDR:proliferative diabetic retinopathy;BMI:body mass index;HbA1c:glycosylated hemoglobin;FBG:fasting blood glucose;TC:total cholesterol;TG:triglyceride;LDL-C:low-density lipoprotein cholesterol;HDL-C:high-density lipoprotein cholesterol

表 2 DME 组与非 DME 组患者基线资料比较
Table 2 Comparison of baseline data between DME and non-DME groups

组别	例数	性别构成比* (男/女, n)	年龄# [M(Q ₁ , Q ₃), 岁]	病程# [M(Q ₁ , Q ₃), 年]	BMI# [M(Q ₁ , Q ₃), kg/m ²]	HbA1c# [M(Q ₁ , Q ₃), %]
DME 组	51	31/20	56(48, 65)	11(9, 16)	22.09(21.11, 23.18)	9.10(7.50, 10.30)
非 DME 组	39	19/20	60(53, 68)	10(8, 13)	23.10(20.55, 24.97)	8.30(7.40, 10.20)
χ ² /Z 值		1.303	-1.272	-1.531	-1.315	-0.477
P 值		0.254	0.204	0.126	0.188	0.634

组别	例数	FBG# [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	TC# [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	TG# [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	LDL-C# [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	HDL-C# [M(Q ₁ , Q ₃), mmol/L]
DME 组	51	8.50(7.10, 11.60)	4.56(3.87, 4.81)	1.51(1.12, 2.17)	2.59(2.08, 3.01)	1.08(0.93, 1.40)
非 DME 组	39	8.50(7.00, 10.80)	4.58(3.85, 5.14)	1.37(1.08, 1.91)	2.66(2.19, 3.10)	1.14(0.97, 1.29)
χ ² /Z 值		-0.652	-0.403	-0.924	-0.668	-0.012
P 值		0.515	0.687	0.355	0.504	0.990

注:(*:χ² 检验;#:Mann-Whitney U 检验) DME:糖尿病黄斑水肿;BMI:体质量指数;HbA1c:糖化血红蛋白;FBG:空腹血糖;TC:总胆固醇;TG:三酰甘油;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇

Note:(*:χ² test;#:Mann-Whitney U test) DME:diabetic macular edema;BMI:body mass index;HbA1c:glycosylated hemoglobin;FBG:fasting blood glucose;TC:total cholesterol;TG:triglyceride;LDL-C:low-density lipoprotein cholesterol;HDL-C:high-density lipoprotein cholesterol

2 结果

2.1 各组受检者血清 CysC 和 CTRP9 水平比较

正常对照组、NDR 组、NPDR 组和 PDR 组血清

CysC、CTRP9 水平总体比较,差异均有统计学意义(Z=89.430, F=74.242; 均 P<0.001)。随着 DR 分级加重,血清 CysC 水平逐渐升高,血清 CTRP9 水平逐渐降低,组间两两比较差异均有统计学意义(均 P<0.05)(表 3)。

表 3 各组血清 CysC 和 CTRP9 水平比较
Table 3 Comparison of serum CysC and CTRP9 levels among different groups

组别	例数	CysC* [M(Q ₁ , Q ₃), mg/L]	CTRP9# ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)
正常对照组	45	0.74(0.67, 0.83)	136.90 ± 14.95
NDR 组	45	1.03(0.85, 1.22) ^a	120.23 ± 16.31 ^a
NPDR 组	45	1.40(0.98, 1.63) ^{ab}	109.50 ± 14.71 ^{ab}
PDR 组	45	1.66(1.31, 1.85) ^{abc}	90.99 ± 13.88 ^{abc}
Z/F 值		89.430	74.242
P 值		<0.001	<0.001

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.05$;与 NDR 组比较,^b $P < 0.05$;与 NPDR 组比较,^c $P < 0.05$ (* : Kruskal-Wallis H 检验, Mann-Whitney U 检验; #: 单因素方差分析, LSD-t 检验) NDR: 无糖尿病视网膜病变; NPDR: 非增生型糖尿病视网膜病变; PDR: 增生型糖尿病视网膜病变; CysC: 胱抑素 C; CTRP9: C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9

Note: Compared with normal control group, ^a $P < 0.05$; compared with NDR group, ^b $P < 0.05$; compared with NPDR group, ^c $P < 0.05$ (* : Kruskal-Wallis H test, Mann-Whitney U test; #: One-way ANOVA, LSD-t test) NDR: non diabetic retinopathy; NPDR: non-proliferative diabetic retinopathy; PDR: proliferative diabetic retinopathy; CysC: cystatin C; CTRP9: C1q tumor necrosis factor related protein 9

2.2 DME 组与非 DME 组血清 CysC 和 CTRP9 水平比较

DME 组血清 CysC 水平较非 DME 组显著升高,血清 CTRP9 水平较非 DME 组显著降低,差异均有统计学意义($Z = -2.952, P = 0.003; t = 9.212, P < 0.001$) (表 4)。

2.3 DR 及 DME 影响因素分析

2.3.1 DR 影响因素分析

NDR 组与 DR 组间年龄、FBG、LDL-C、TG、TC 比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),病程、BMI、HbA1c、HDL-C、CysC、CTRP9 比较,差异均有统计学意义($Z = -4.686, P < 0.001; Z = -2.749, P = 0.006; Z = -2.823, P = 0.005; Z = -2.463, P = 0.014; Z = -5.627, P < 0.001; Z = -5.704, P < 0.001$)。对其中 $P < 0.05$ 的因素进行共线性分析,结果显示病程、BMI、HbA1c、HDL-C、CysC、CTRP9 的 VIF 分别为 1.907、1.124、1.151、1.088、2.105、1.207。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 CysC 水平($OR = 19.742, 95\% CI: 4.515 \sim 86.316, P < 0.001$)是 DR 发生的独立危险因素,血清 CTRP9 水平($OR = 0.937, 95\% CI: 0.908 \sim 0.966, P < 0.001$)是 DR

表 4 DME 组与非 DME 组血清 CysC 和 CTRP9 水平比较
Table 4 Comparison of serum CysC and CTRP9 levels between DME and non-DME groups

组别	例数	CysC* [M(Q ₁ , Q ₃), mg/L]	CTRP9# ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)
DME 组	51	1.65(1.24, 1.85)	89.89 ± 11.56
非 DME 组	39	1.39(1.03, 1.57)	113.79 ± 12.99
Z/t 值		-2.952	9.212
P 值		0.003	<0.001

注:(* : Mann-Whitney U 检验; #: 独立样本 t 检验) DME: 糖尿病黄斑水肿; CysC: 胱抑素 C; CTRP9: C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9

Note: (* : Mann-Whitney U test; #: Independent samples t-test) DME: diabetic macular edema; CysC: cystatin C; CTRP9: C1q tumor necrosis factor related protein 9

发生的保护因素(表 5)。

2.3.2 DME 影响因素分析

DME 组与非 DME 组间年龄、病程、BMI、FBG、HbA1c、HDL-C、LDL-C、TG、TC 比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),CysC、CTRP9 的 VIF 均为 1.094。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 CTRP9 水平($OR = 0.838, 95\% CI: 0.778 \sim 0.903, P < 0.001$)是 DME 发生的独立保护因素(表 6)。

2.4 血清 CysC 和 CTRP9 对 DR 和 DME 的诊断效能

血清 CysC、CTRP9 水平单独及联合诊断 DR 发生风险的 AUC 分别为 0.798、0.802 和 0.870,其中二者联合诊断价值最高。当血清 CysC 和 CTRP9 水平截断值分别取 1.34 mg/L 和 110.12 pg/ml 时,可获得最佳诊断效能(图 1A, 表 7)。

血清 CysC、CTRP9 水平单独及联合诊断 DME 的 AUC 分别为 0.682、0.923 和 0.923,其中 CTRP9 对 DME 的发生风险有较好的诊断价值,且当血清 CTRP9 水平的截断值取 104.68 pg/ml 时,可获得最佳诊断效能(表 8, 图 1B)。

表 5 DR 影响因素的 Logistic 回归分析
Table 5 Logistic regression analysis of factors influencing DR

因素	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
病程(年)	0.070	0.072	0.953	0.329	1.073	0.932- 1.235
BMI(kg/m ²)	-0.038	0.75	0.261	0.609	0.962	0.831- 1.115
HbA1c(%)	0.165	0.145	1.299	0.254	1.180	0.888- 1.567
HDL-C(mmol/L)	1.559	0.815	3.662	0.056	4.573	0.963-23.462
CysC(mg/L)	2.983	0.753	15.703	<0.001	19.742	4.515-86.316
CTRP9(pg/ml)	-0.066	0.016	16.949	<0.001	0.937	0.908- 0.966

注:DR:糖尿病视网膜病变;OR:比值比;CI:置信区间;BMI:身体质量指数;HbA1c:糖化血红蛋白;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;CysC:胱抑素 C;CTRP9:C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9

Note: DR: diabetic retinopathy; OR: odds ratio; CI: confidence interval; BMI: body mass index; HbA1c: glycosylated hemoglobin; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; CysC: cystatin C; CTRP9: C1q tumor necrosis factor related protein 9

表 6 DME 影响因素的 Logistic 回归分析
Table 6 Logistic regression analysis of factors influencing DME

因素	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
CysC (mg/L)	0.650	0.819	0.629	0.428	1.915	0.384-9.544
CTRP9 (pg/ml)	-0.176	0.038	21.424	<0.001	0.838	0.778-0.903

注: DME: 糖尿病黄斑水肿; OR: 比值比; CI: 置信区间; CysC: 胱抑素 C; CTRP9: C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9

Note: DME: diabetic macular edema; OR: odds ratio; CI: confidence interval; CysC: cystatin C; CTRP9: C1q tumor necrosis factor related protein 9

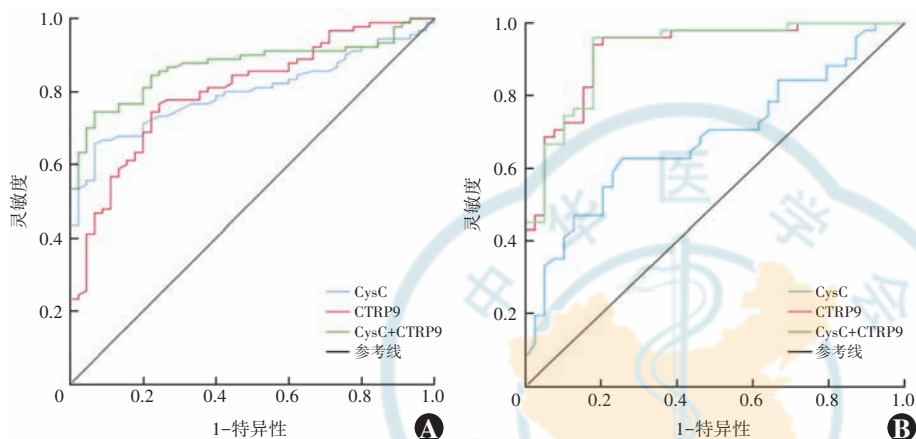


图 1 血清 CysC 和 CTRP9 水平诊断 DR 和 DME 的 ROC 曲线 A: DR 诊断 ROC 曲线 B: DME 诊断 ROC 曲线 CysC: 胱抑素 C; CTRP9: C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9

Figure 1 ROC curves of serum CysC and CTRP9 levels in DR and DME diagnosis A: ROC curves for DR diagnosis B: ROC curves for DME diagnosis CysC: cystatin C; CTRP9: C1q tumor necrosis factor related protein 9

表 7 血清 CysC 和 CTRP9 水平对 DR 的诊断效能
Table 7 Diagnostic efficacy of serum CysC and CTRP9 levels for DR

指标	AUC (95% CI)	约登指数	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
CysC	0.798 (0.725-0.871)	0.589	1.34 mg/L	65.6	93.3
CTRP9	0.802 (0.726-0.877)	0.523	110.12 pg/ml	75.6	76.7
CysC+CTRP9	0.870 (0.811-0.930)	0.677	-	74.4	93.3

注: CysC: 胱抑素 C; CTRP9: C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9; DR: 糖尿病视网膜病变; AUC: 曲线下面积; CI: 置信区间; -: 无数据

Note: CysC: cystatin C; CTRP9: C1q tumor necrosis factor related protein 9; DR: diabetic retinopathy; AUC: area under curve; CI: confidence interval; -: no data

表 8 血清 CysC 和 CTRP9 水平对 DME 的诊断效能
Table 8 Diagnostic efficacy of serum CysC and CTRP9 levels for DME

指标	AUC (95% CI)	约登指数	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
CysC	0.682 (0.572-0.792)	0.371	1.56 mg/L	62.7	74.4
CTRP9	0.923 (0.867-0.978)	0.762	104.68 pg/ml	82.1	94.1
CysC+CTRP9	0.923 (0.867-0.978)	0.782	-	96.1	82.1

注: CysC: 胱抑素 C; CTRP9: C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9; DME: 糖尿病黄斑水肿; AUC: 曲线下面积; CI: 置信区间; -: 无数据

Note: CysC: cystatin C; CTRP9: C1q tumor necrosis factor related protein 9; DME: diabetic macular edema; AUC: area under curve; CI: confidence interval; -: no data

3 讨论

近年来, CysC 和 CTRP9 因与多种疾病的病理生理相关而受到广泛关注。CysC 是一种有效的溶酶体和细胞外半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 由所有的有核细胞产生, 几乎身体的每个器官都可以表达, 在人类血管病理生理学中发挥着多效作用^[10-11]。Mussap 等^[12]认为, CysC 与炎症、动脉壁重塑、血管完整性、新生血管形成和神经元退行性病理学变化有关。CTRP9 是 CTRP 家族的一员, 与脂联素的氨基酸同源性最高(约为 54%)^[13-14]。有研究发现, CTRP9 可以激活 AMP 依赖的蛋白激酶、蛋白激酶 B 等多种信号通路以调节糖脂代谢、血管舒张和细胞分化, 参与糖尿病、肥胖、动脉粥样硬化等多种疾病的发生和发展^[15]。

多项研究证明, 糖尿病肾病、DR、糖尿病周围神经病变等糖尿病并发症患者的血清中 CysC 水平升高^[16-18]。CysC 与 C 反应蛋白、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α 等炎症反应标志物显著相关^[19]。Lee 等^[20]研究发现, 血清 CysC 水平升高与胰岛素抵抗及炎症生物标志物之间独立相关, 表明血清 CysC 水平与 2 型糖尿病的发生和发展密切相关。本研究结果显示, NDR 组、NPDR 组和 PDR 组血清 CysC 水平均显著高于正常对照组, 说明血清 CysC 水平的变化可能对 2 型糖尿病视网膜病变的发病起重要作用。此外, 一项 meta 分析结果也表明, 从 NDR 到 NPDR 再到 PDR, 血清 CysC 水平明显升高^[17]。He 等^[5]也发现, 血清 CysC 水平与 DR 的严重程度相关, 并且可以预测威胁视力

的 DR。本研究结果显示, NDR 组、NPDR 组和 PDR 组血清 CysC 水平依次升高, 组间差异均有统计学意义; Logistic 回归分析结果显示, CysC 是 DR 发生的独立危险因素, 表明血清 CysC 水平可能与 DR 的严重程度相关, 与上述研究结果一致。

CTRP9 作为一种独特的多效性脂肪因子, 在 2 型糖尿病、肥胖和冠状动脉疾病等的发病机制中发挥关键作用^[13]。有研究发现, 2 型糖尿病患者血清 CTRP9 水平降低^[21-22]。本研究结果也显示, 与正常对照组相比, NDR 组、NPDR 组和 PDR 组患者 CTRP9 水平显著降低。既往研究表明, CTRP9 在糖尿病和糖尿病并发症的病理生理过程中起到保护性作用。Jia 等^[14]研究发现, CTRP9 可以改善胰岛素敏感性和脂质代谢, 降低血糖水平; 且 CTRP9 转基因小鼠在胰岛素抵抗及代谢特征方面明显改善, 同时空腹胰岛素和葡萄糖水平降低^[23]。CTRP9 除了有改善糖代谢的功能, 还具有抗炎、抗氧化应激及改善血管内皮细胞功能的作用。Jung 等^[24]研究发现, CTRP9 可减少由 AMPK 介导的血管内皮细胞中细胞因子诱导的血管炎症及黏附分子表达。血清高水平 CTRP9 还可以通过调节抗氧化酶水平和内皮型一氧化氮合酶的表达, 改善血管内皮功能障碍^[25]。然而, 关于 CTRP9 与 DR 严重程度的相关性鲜有报道。本研究结果显示, NDR 组、NPDR 组和 PDR 组血清 CTRP9 水平依次降低, 组间比较差异均有统计学意义; Logistic 回归分析结果显示, 血清 CTRP9 是 DR 发生的保护因素。

本研究通过绘制 ROC 曲线, 发现血清 CysC、CTRP9 水平对 DR 的诊断均有一定价值, 且当血清 CysC、CTRP9 水平截断值分别取 1.34 mg/L 和 110.12 pg/ml 时, 可获得最佳诊断价值。

DME 的发病机制与多种生长因子的过度表达密切相关, 包括 VEGF、胰岛素样生长因子 1、基质衍生因子 1 和肿瘤坏死因子^[26]等, 其中 VEGF 在 DME 的发生和发展中起重要作用。同时, 血-视网膜屏障 (blood retinal barrier, BRB) 的完整性被破坏会加剧视网膜新生血管生成^[27]。目前, 还未发现 CysC、CTRP9 与 DME 关系的相关报道。一项关于系统性红斑狼疮的研究表明, CysC 水平的升高可以促进 VEGF 的生成, 且其升高程度与体内 VEGF 水平呈正相关^[28]; Im 等^[4]研究发现, CysC 作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 通过促进 VEGF 驱动的血管生成在 DR 中发挥重要作用, 因此 CysC 可能通过促进 VEGF 的产生来加速 DME 的进展。而 CTRP9 则可通过抑制肿瘤坏死因子 α 、IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白 1 和黏附分子的表达及平衡 VEGF

和色素上皮衍生因子二者间的表达来保护 BRB^[7]; CTRP9 还可以通过下调转录因子核因子- κ B 在 db/db 小鼠视网膜中的表达来抑制黏附分子和促炎因子表达, 发挥抗炎作用, 并防止 BRB 的分解及紧密连接蛋白的下调^[7]。本研究结果显示, 与非 DME 组相比, DME 组 CysC 水平显著升高, CTRP9 水平显著降低, 差异有统计学意义; Logistic 回归分析结果显示, 血清 CTRP9 水平是 DME 发生的独立保护因素, 推测 CTRP9 可能通过以上途径减少 DME 的发生。此外, 本研究中 ROC 曲线图结果显示, 血清 CysC、CTRP9 水平单独及联合诊断 DR 患者发生 DME 风险的 AUC 分别为 0.682、0.923 和 0.923, CysC 对 DME 的诊断价值较低, 而 CTRP9 对 DME 的发生有较高的诊断价值, 且当血清 CTRP9 的截断值取 104.68 pg/ml 时, 可获得最佳诊断效能。

总之, 本研究结果提示 2 型糖尿病患者血清 CysC、CTRP9 水平与 DR 和 DME 的发生和发展关系密切, 血清中 CysC 高表达以及 CTRP9 低表达均提示发生 DR 及 DME 的风险显著增加。此外, 本研究通过绘制 ROC 曲线, 进一步发现血清 CysC 和 CTRP9 联合检测时对 DR 的诊断价值最高, 血清 CTRP9 水平对 DME 的发生风险有较高诊断价值。因此, 血清 CysC、CTRP9 水平可作为临床上监测 2 型糖尿病患者发生 DR 及 DME 的重要参考指标, 未来临床可考虑同时检测血清 CysC 和 CTRP9 水平以评估 2 型糖尿病患者并发 DR 或 DME 的风险。后续还需进一步研究二者与视网膜血管并发症之间的潜在机制, 并探索预防或减缓 DR 的治疗策略, 如通过药物干预 CysC 或 CTRP9 的水平是否可以延缓或治疗 DR 及 DME。目前 DR 及 DME 的确诊依然需要专业设备的辅助及专业眼科医师对高质量眼底照片的判读, 但许多基层医疗单位并不具备这些条件, 因此 DR 及 DME 患者的筛查、早期诊断及病情监测受到很大限制, 而血清分子标志物 CysC、CTRP9 的检测则提供了一种更方便可行的诊断方法。

本研究尚存在一些不足, 如纳入的样本量较小, 同时本研究为横断面研究, 无法推断血清 CysC、CTRP9 水平与 DR 及 DME 之间的因果关系, 因此未来还需进行大样本的前瞻性队列研究加以证实。此外, 本研究纳入的研究对象未排除糖尿病肾病对 CysC 的影响。2 型糖尿病患者诊断时机通常较发病时间滞后, 多无法明确具体发病时间, 且患者易合并高血压、血脂异常、肥胖等其他血管损害的危险因素, 因此 CysC 与血管并发症之间的关联可能受到上述相关混杂因素的影响。本研究结果还有待进一步大样本的研究证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

作者贡献声明 张书: 酝酿和设计试验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草及修改文章; 景海霞、白惠玲: 采集数据、分析/解释数据; 刘勤: 酝酿和设计试验、实施研究、对文章知识性内容的审阅和智力性内容的修改及定稿; 马建军: 酝酿和设计试验、对文章知识性内容的审阅和智力性内容的修改及定稿

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/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119 [2023-06-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34879977>. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [2] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(11): 1580-1591. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
- [3] D'Amore C, Nuzzo S, Briguori C. Biomarkers of contrast-induced nephropathy: which ones are clinically important? [J]. *Interv Cardiol Clin*, 2020, 9(3): 335-344. DOI: 10.1016/j.iccl.2020.02.004.
- [4] Im E, Venkatakrisnan A, Kazlauskas A. Cathepsin B regulates the intrinsic angiogenic threshold of endothelial cells [J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(8): 3488-3500. DOI: 10.1091/mbc.e04-11-1029.
- [5] He R, Shen J, Zhao J, et al. High cystatin C levels predict severe retinopathy in type 2 diabetes patients [J]. *Eur J Epidemiol*, 2013, 28(9): 775-778. DOI: 10.1007/s10654-013-9839-2.
- [6] Seldin MM, Tan SY, Wong GW. Metabolic function of the CTRP family of hormones [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2014, 15(2): 111-123. DOI: 10.1007/s11154-013-9255-7.
- [7] Li W, Ma N, Liu MX, et al. C1q/TNF-related protein-9 attenuates retinal inflammation and protects blood-retinal barrier in db/db mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 853: 289-298. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.04.012.
- [8] 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]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(5): 482-548. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210825-08063. Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2021, 41(5): 482-548. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210825-08063.
- [9] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2014 年) [J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(11): 851-865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.11.014.
- [10] Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment [J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36(1): 29-34. DOI: 10.1053/ajkd.2000.8237.
- [11] van der Laan SW, Fall T, Soumaré A, et al. Cystatin C and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(9): 934-945. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.092.
- [12] Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2004, 41(5-6): 467-550. DOI: 10.1080/10408360490504934.
- [13] Moradi N, Fadaei R, Emamgholipour S, et al. Association of circulating CTRP9 with soluble adhesion molecules and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0192159 [2023-06-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29381773>. DOI: 10.1371/journal.pone.0192159.
- [14] Jia Y, Luo X, Ji Y, et al. Circulating CTRP9 levels are increased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and correlated with insulin resistance [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 131: 116-123. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.07.003.
- [15] Guan H, Wang Y, Li X, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein 9: basics and therapeutic potentials [J/OL]. *Front Physiol*, 2022, 13: 816218 [2023-06-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35370782>. DOI: 10.3389/fphys.2022.816218.
- [16] Zhou B, Zou H, Xu G. Clinical utility of serum cystatin C in predicting diabetic nephropathy among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(6): 919-928. DOI: 10.1159/000452593.
- [17] Yang N, Lu YF, Yang X, et al. Association between cystatin C and diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients in China: a meta-analysis [J]. *Int J Ophthalmol*, 2021, 14(9): 1430-1440. DOI: 10.18240/ijo.2021.09.21.
- [18] Hu Y, Liu F, Shen J, et al. Association between serum cystatin C and diabetic peripheral neuropathy: a cross-sectional study of a Chinese type 2 diabetic population [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(5): 641-648. DOI: 10.1530/EJE-14-0381.
- [19] Keller C, Katz R, Cushman M, et al. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J/OL]. *BMC Nephrol*, 2008, 9: 9 [2023-06-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18681974>. DOI: 10.1186/1471-2369-9-9.
- [20] Lee SH, Park SA, Ko SH, et al. Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Metabolism*, 2010, 59(2): 241-246. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.07.019.
- [21] Ahmed SF, Shabayek MI, Abdel Ghany ME, et al. Role of CTRP3, CTRP9 and MCP-1 for the evaluation of T2DM associated coronary artery disease in Egyptian postmenopausal females [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0208038 [2023-06-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30557342>. DOI: 10.1371/journal.pone.0208038.
- [22] Fujita T, Watanabe H, Murata Y, et al. Plasma C1q/TNF-related protein 9: a promising biomarker for diabetic renal vascular injury [J]. *Minerva Urol Nefrol*, 2017, 69(2): 195-200. DOI: 10.23736/S0393-2249.16.02500-5.
- [23] Peterson JM, Wei Z, Seldin MM, et al. CTRP9 transgenic mice are protected from diet-induced obesity and metabolic dysfunction [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 305(5): R522-R533. DOI: 10.1152/ajpregu.00110.2013.
- [24] Jung CH, Lee MJ, Kang YM, et al. C1q/TNF-related protein-9 inhibits cytokine-induced vascular inflammation and leukocyte adhesiveness via AMP-activated protein kinase activation in endothelial cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 419: 235-243. DOI: 10.1016/j.mce.2015.10.023.
- [25] Sun H, Zhu X, Zhou Y, et al. C1q/TNF-related protein-9 ameliorates Ox-LDL-induced endothelial dysfunction via PGC-1 α /AMPK-mediated antioxidant enzyme induction [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1097 [2023-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28587104>. DOI: 10.3390/ijms18061097.
- [26] Chauhan MZ, Rather PA, Samarah SM, et al. Current and novel therapeutic approaches for treatment of diabetic macular edema [J/OL]. *Cells*, 2022, 11(12): 1950 [2023-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35741079>. DOI: 10.3390/cells11121950.
- [27] Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies [J/OL]. *JCI Insight*, 2017, 2(14): e93751 [2023-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28724805>. DOI: 10.1172/jci.insight.93751.
- [28] Gao D, Shao J, Jin W, et al. Correlations of serum cystatin C and hs-CRP with vascular endothelial cell injury in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Panminerva Med*, 2018, 60(4): 151-155. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03466-3.

(收稿日期: 2023-08-14 修回日期: 2024-02-07)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

