

基于代谢特征的糖尿病性黄斑水肿患者疾病进展风险预测模型效能分析

杨海燕,王 新,吕 莉

引用:杨海燕,王新,吕莉. 基于代谢特征的糖尿病性黄斑水肿患者疾病进展风险预测模型效能分析. 国际眼科杂志, 2025, 25(11):1869-1875.

基金项目:科研苗圃重点课题(No.2023-MP-ZD-01)
作者单位:(102100)中国北京市延庆区医院 北京大学第三医院 延庆医院
作者简介:杨海燕,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:眼底病。
通讯作者:吕莉,女,本科,主任医师,研究方向:青光眼、眼底病。
15210546702@163.com
收稿日期:2025-04-28 修回日期:2025-09-22

摘要
目的:筛选糖尿病性黄斑水肿(DME)患者疾病进展风险的预测因素,建立联合预测模型并分析其预测效能。
方法:回顾性研究,选取2021年7月至2024年10月在我院治疗的240例DME患者为研究对象,根据黄斑中心厚度(CMT)及是否累及中心凹将患者分为低风险组102例与高风险组138例。收集患者的基本资料和糖脂代谢指标、肝肾功能指标等相关检查数据,将单因素分析有差异的指标($P<0.05$)纳入多因素分析,筛选出DME患者疾病进展的影响因素,并构建预测模型。用受试者工作特征曲线下面积对预测模型的拟合效果进行评估,通过灵敏度、特异度和约登指数对预测模型进行验证。
结果:两组患者一般资料比较具有可比性,血压比较无差异(均 $P>0.05$)。单因素分析显示,高风险组基线、3、6 mo的糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、晚期糖基化终末产物(AGEs)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、血肌酐(Scr)、尿酸(UA)及3、6 mo胱抑素C(Cys-C)均高于低风险组(均 $P<0.01$);高风险组的基线、3、6 mo肾小球滤过率(eGFR)、总胆红素(TBIL)及3、6 mo高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)均低于低风险组($P<0.05$);回归分析显示基线HbA1c、3 mo FBG、3 mo AGEs、基线LDL-C、3 mo TG、3 mo eGFR、基线TBIL、6 mo TBIL是DME患者疾病进展风险的影响因素。联合构建的预测模型曲线下面积为0.909(95%CI:0.872-0.945),敏感度79.00%、特异度94.10%。
结论:HbA1c、FBG、AGEs、LDL-C、TG、eGFR、TBIL是DME患者疾病进展风险的影响因素,联合构建预测模型可为预测DME患者疾病进展风险提供参考。
关键词:糖尿病性黄斑水肿;代谢特征;危险因素;预测模型
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.11.25

Efficiency analysis of a metabolic profile – based model for predicting the risk of disease progression in patients with diabetic macular edema

Yang Haiyan, Wang Xin, Lyu Li

Foundation item:Key Project of the Research Nursery (No.2023-MP-ZD-01)
Yanqing District Hospital of Beijing; Yanqing Hospital of Peking University Third Hospital, Beijing 102100, China
Correspondence to:Lyu Li. Department of Ophthalmology, Yanqing District Hospital of Beijing; Yanqing Hospital of Peking University Third Hospital, Beijing 102100, China. 15210546702@163.com
Received:2025-04-28 Accepted:2025-09-22

Abstract

• **AIM:** To screen the predictors of disease progression risk in patients with diabetic macular edema (DME), establish a joint prediction model and analyze its predictive efficiency.
• **METHODS:** A retrospective selection was made of 240 patients with DME who were treated in our hospital from July 2021 to October 2024 as the research subjects. The patients were divided into a low-risk group ($n=102$) and a high-risk group ($n=138$) based on the central macular thickness (CMT) and whether the fovea was accumulated. The basic information of the patients and relevant examination data such as glycolipid metabolism indicators and liver and kidney function indicators were collected. The indicators with differences in the univariate analysis ($P<0.05$) were included in the multivariate analysis to screen out the independent influencing factors of disease progression in DME patients and construct a predictive model. The fitting effect of the prediction model was evaluated by the area under the receiver operating characteristic curve, and the prediction model was verified by sensitivity, specificity and Youden index.
• **RESULTS:** The general data of the two groups of patients are comparable, and there was no statistically significant difference in blood pressure between the two groups of patients (both $P>0.05$). Univariate analysis showed that the glycated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FBG), advanced glycation end products (AGEs), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), serum

creatinine (Scr), uric acid (UA), and cystatin C (Cys-C) at 3 and 6 mo in the high-risk group at baseline, 3 and 6 mo were higher than those in the low-risk group (all $P<0.01$). The baseline, 3 and 6 mo estimated glomerular filtration rate (eGFR), total bilirubin (TBIL), and 3 and 6 mo high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in the high-risk group were all lower than those in the low-risk group ($P<0.05$). Regression analysis showed that baseline HbA1c, 3 mo FBG, 3 mo AGEs, baseline LDL-C, 3 mo TG, 3 mo eGFR, baseline TBIL, and 6 mo TBIL were risk factors for disease progression in DME patients. The area under curve (AUC) of the combined prediction model was 0.909 (95% CI: 0.872–0.945), with a sensitivity of 79.00% and a specificity of 94.10%.

• CONCLUSION: HbA1c, FBG, AGEs, LDL-C, TG, eGFR and TBIL are risk factors for the risk of disease progression in patients with DME. The combined prediction model can provide a reference for predicting the risk of disease progression in patients with DME.

• KEYWORDS: diabetic macular edema; metabolic profile; risk factors; prediction model

Citation: Yang HY, Wang X, Lyu L. Efficiency analysis of a metabolic profile-based model for predicting the risk of disease progression in patients with diabetic macular edema. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(11):1869–1875.

0 引言

数据显示,2021 年全球 20–79 岁人群糖尿病患病率约为 10.5%(约 5.366 亿人),且 2045 年预计将增至 12.2%(7.832 亿人)^[1]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病主要致盲并发症,其中,增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)是威胁性较大的阶段,常伴有牵引性视网膜脱离、玻璃体积血以及糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)^[2]。流行病学研究显示,DME 在糖尿病人群中的患病率为 6.8%–8.5%,其发生与恶化源于长期高血糖诱导的代谢紊乱及促炎因子异常分泌,导致血-视网膜屏障破坏和血管渗漏^[3–4]。高血糖作为公认的 DME 影响因素之一,即使控制也无法完全限制疾病的进展,这说明 DME 的病理发生过程中仍存在着其他未被完全揭示的潜在影响因素^[5–6]。

当前 DME 的临床监测主要依赖光学相干断层扫描(optical coherence tomograph, OCT)和荧光素血管造影(fluorescein angiography, FA),这些影像学技术可精准捕捉视网膜结构损伤的形态学特征,为治疗决策提供即时依据。然而,单一的结构评估难以全面反映驱动疾病进展的代谢紊乱动态过程,特别是糖代谢异常引发的氧化应激、炎症因子级联反应等分子水平改变。此外,传统预测模型多基于人口统计学和常规生化指标,但忽视了代谢紊乱在 DME 病理生理中的作用。因此,本研究将纳入血糖、脂质等相关代谢指标,提供基于代谢特征的 DME 进展预警工具,辅助临床决策。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 纳入对象 回顾性选取 2021 年 7 月至 2024 年 10 月

在我院治疗的 240 例 DME 患者为研究对象。纳入标准:(1) 18–80 岁;(2) 确诊 DME^[7];(3) 研究资料完整。排除标准:(1) 既往接受过眼科手术;(2) 合并其他眼部疾病;(3) 严重的全身感染、自身免疫性疾病等;(4) 屈光介质不清致图像信号强度低者;(5) 存在酮症等急性代谢紊乱情况。本研究符合《赫尔辛基宣言》^[8],且经本院伦理委员会批准通过,参与者均已签署知情同意书。

样本量计算公式为 $n = Z^2 \times [P(1-P)] / E^2$,置信水平为 95%(对应 Z 值 1.96),允许误差(E)为 10%,概率值(P)取保守估计值 0.7,经公式计算得理论最小样本量 $n = 196$ 。预设 10%–20% 的样本脱落率,故实际需纳入 216–235 例。最终研究共纳入 240 例样本,符合需求。

1.1.2 分组依据 《糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021 年版)》明确将 CMT $\geq 300 \mu\text{m}$ 和中心凹累及作为 DME 病情进展的关键标志,二者均与视力预后显著相关;中心凹累及直接影响中心视力,而 CMT 增厚程度反映水肿严重程度^[7]。根据黄斑中心厚度(central macular thickness, CMT)及是否累及中心凹,将 240 例 DME 患者分为低风险组 102 例(CMT $< 300 \mu\text{m}$,未累及中心凹)与高风险组 138 例(CMT $\geq 300 \mu\text{m}$ 或累及中心凹)。CMT 测量采用 Cirrus HD-OCT 5000 设备,由 2 名经验丰富的眼科医师在不知晓患者病情的情况下独立完成测量,取 2 次测量的平均值作为最终结果。

1.2 方法 收集所有患者的年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、血压、病程等。禁食 $> 8 \text{ h}$,于清晨空腹状态下采集肘正中静脉血 5 mL,采集的血液样本经离心处理后,采用全自动生化分析仪检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)等相关指标;晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-products, AGEs)采用 ELISA 试剂盒检测。具体检测指标包括:血脂四项:甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C);肾功能:血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、胱抑素 C(cystatin C, Cys-C)、尿酸(uric acid, UA)、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR);肝脏功能:总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)。

糖化血红蛋白(hemoglobin a1c, HbA1c)检测采用高效液相色谱法,所有样本需在采血后 1 h 内完成离心,HbA1c 检测需排除血红蛋白变异体干扰,通过色谱峰形分析验证检测特异性。使用 OCT 测量 CMT,CMT 的测量范围从视网膜内界膜延伸至视网膜色素上皮层。

统计学分析:采用 SPSS 27.0 统计软件对数据进行处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;逐步回归模型分析代谢特征对 DME 疾病进展的影响因素,构建风险评估模型,并用受试者工作特征(ROC)曲线下面积对预测模型的拟合效果进行评估,通过灵敏度、特异度和约登指数对预测模型进行验证。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析 两组患者年龄、性别、吸烟、饮酒、BMI、病程等一般资料比较及血压比较差异具有可比性(均 $P>0.05$,表 1)。血糖及脂质代谢指标比较及肝肾功

能指标比较结果显示,与低风险组相比,高风险组在基线,3、6 mo 的 HbA1c、FBG、AGEs、TC、LDL-C、TG、Scr、UA 均升高(均 $P<0.001$),3、6 mo Cys-C 升高(均 $P<0.01$);高风险组的基线、3、6 mo eGFR、TBIL 降低(均 $P<0.05$),3、6 mo HDL-C 降低(均 $P<0.001$);两组患者在基线 Cys-C、基线 HDL-C 及基线、3、6 mo 的 BUN、DBIL、IBIL、ALT、AST、ALP 方面均无明显差异(均 $P>0.05$),见表 2、3。

2.2 代谢特征多因素分析 以 DME 疾病进展为因变量,将表 1-3 中结果差异有统计学意义的因素(基线,3、6 mo HbA1c、FBG、AGEs、Scr、UA、TC、LDL-C、TG、eGFR、TBIL,3、6 mo Cys-C、HDL-C)为自变量,同时以年龄、血压、病程作为混杂因素,纳入逐步回归分析。为确保模型的稳定性,剔除了方差膨胀因子 $VIF>10$ 的变量 Scr、UA、TC。结果显示,基线 HbA1c、3 mo FBG、3 mo AGEs、基线 LDL-C、3 mo TG、3 mo eGFR、基线 TBIL、6 mo TBIL 均为 DME 进展的影响因素($P<0.05$)。同时该模型的自变量 VIF 值均 <5 ,变量间不存在多重共线性,见表 4。

表 1 两组患者一般资料及血压比较

指标		低风险组($n=102$)	高风险组($n=138$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		58.52±7.81	60.13±8.56	1.495	0.136
性别(例,%)	男	53(52.0)	75(54.4)	0.134	0.714
	女	49(48.0)	63(45.7)		
吸烟(例,%)	是	32(31.4)	32(23.2)	2.009	0.156
	否	70(68.6)	106(76.8)		
饮酒(例,%)	是	28(27.5)	29(21.0)	1.342	0.247
	否	74(72.6)	109(79.0)		
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		27.24±4.51	27.78±4.16	0.959	0.339
病程($\bar{x}\pm s$,a)		6.86±3.12	7.11±4.28	0.500	0.618
血压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	基线收缩压	129.73±11.52	132.95±13.36	1.955	0.052
	3 mo 收缩压	128.53±10.16	131.25±12.83	1.770	0.078
	6 mo 收缩压	127.84±9.70	130.81±14.15	1.826	0.069
	基线舒张压	80.42±8.79	82.31±7.57	1.785	0.076
	3 mo 舒张压	79.83±7.43	81.80±8.17	1.918	0.056
	6 mo 舒张压	78.18±8.13	80.13±7.78	1.883	0.061

注:低风险组为 CMT<300 μm,未累及中心凹;高风险组为 CMT≥300 μm 或累及中心凹。

表 2 两组患者血糖及脂质代谢指标比较

指标		低风险组($n=102$)	高风险组($n=138$)	t	P	$\bar{x}\pm s$
血糖代谢	基线 HbA1c(%)	7.55±0.81	8.43±1.19	6.445	<0.001	
	3 mo HbA1c(%)	7.23±0.68	8.11±1.07	7.287	<0.001	
	6 mo HbA1c(%)	7.00±0.57	7.86±0.93	8.260	<0.001	
	基线 FBG(mmol/L)	7.56±1.33	8.61±1.78	5.012	<0.001	
	3 mo FBG(mmol/L)	7.29±1.14	8.30±1.53	5.613	<0.001	
	6 mo FBG(mmol/L)	6.92±1.04	8.05±1.43	6.766	<0.001	
	基线 AGEs(U/mL)	9.87±2.98	12.45±3.21	6.344	<0.001	
	3 mo AGEs(U/mL)	9.51±2.78	12.23±3.09	7.032	<0.001	
	6 mo AGEs(U/mL)	9.36±2.54	11.83±2.97	6.766	<0.001	
	基线 TC(mmol/L)	4.97±0.78	5.43±0.91	4.110	<0.001	
	3 mo TC(mmol/L)	4.90±0.67	5.57±0.90	6.332	<0.001	
	6 mo TC(mmol/L)	4.78±0.63	5.66±0.97	7.998	<0.001	
脂质代谢	基线 LDL-C(mmol/L)	2.82±0.67	3.43±0.82	6.147	<0.001	
	3 mo LDL-C(mmol/L)	2.80±0.58	3.56±0.80	8.141	<0.001	
	6 mo LDL-C(mmol/L)	2.73±0.54	3.63±0.83	9.555	<0.001	
	基线 TG(mmol/L)	1.75±0.54	2.09±0.68	4.170	<0.001	
	3 mo TG(mmol/L)	1.73±0.46	2.20±0.67	6.100	<0.001	
	6 mo TG(mmol/L)	1.67±0.43	2.28±0.70	7.780	<0.001	
	基线 HDL-C(mmol/L)	1.02±0.18	0.98±0.15	1.936	0.054	
	3 mo HDL-C(mmol/L)	1.07±0.15	0.97±0.14	5.306	<0.001	
	6 mo HDL-C(mmol/L)	1.20±0.14	0.95±0.12	14.857	<0.001	

注:低风险组为 CMT<300 μm,未累及中心凹;高风险组为 CMT≥300 μm 或累及中心凹。

表 3 两组患者肝肾功能指标比较

$\bar{x}\pm s$

指标		低风险组(<i>n</i> = 102)	高风险组(<i>n</i> = 138)	<i>t</i>	<i>P</i>
肾脏功能	基线 Scr(μmol/L)	72.45±18.77	94.11±16.62	9.444	<0.001
	3 mo Scr(μmol/L)	73.29±17.48	95.86±15.87	10.430	<0.001
	6 mo Scr(μmol/L)	71.96±16.71	97.54±15.12	12.388	<0.001
	基线 BUN(mmol/L)	5.27±1.63	5.51±1.85	1.044	0.297
	3 mo BUN(mmol/L)	5.17±1.60	5.56±1.97	1.639	0.103
	6 mo BUN(mmol/L)	5.15±1.98	5.63±2.06	1.814	0.071
	基线 Cys-C(mg/L)	0.87±0.21	0.94±0.32	1.924	0.056
	3 mo Cys-C(mg/L)	0.87±0.17	0.99±0.33	3.357	0.001
	6 mo Cys-C(mg/L)	0.85±0.16	1.04±0.36	4.977	<0.001
	基线 UA(μmol/L)	361.24±69.47	398.14±46.17	4.938	<0.001
	3 mo UA(μmol/L)	355.37±65.16	405.92±43.20	7.219	<0.001
	6 mo UA(μmol/L)	348.80±61.00	412.48±45.62	9.254	<0.001
	基线 eGFR[mL/(min · 1.73m ²)]	65.88±12.32	61.31±10.43	3.105	0.002
	3 mo eGFR[mL/(min · 1.73m ²)]	66.50±11.82	59.87±9.71	4.765	<0.001
	6 mo eGFR[mL/(min · 1.73m ²)]	67.17±11.20	58.08±9.07	6.941	<0.001
肝脏功能	基线 TBIL(μmol/L)	11.23±2.87	10.34±2.57	2.523	0.012
	3 mo TBIL(μmol/L)	10.90±2.60	9.97±2.37	2.883	0.004
	6 mo TBIL(μmol/L)	10.57±2.38	9.72±2.30	2.789	0.006
	基线 DBIL(μmol/L)	3.38±1.19	3.33±1.14	0.330	0.742
	3 mo DBIL(μmol/L)	3.30±1.07	3.47±1.16	1.160	0.247
	6 mo DBIL(μmol/L)	3.25±1.09	3.54±1.22	1.904	0.058
	基线 IBIL(μmol/L)	8.11±2.61	8.39±3.08	0.742	0.459
	3 mo IBIL(μmol/L)	7.97±2.56	8.44±3.03	1.267	0.206
	6 mo IBIL(μmol/L)	7.90±2.43	7.98±2.81	0.231	0.818
	基线 ALT(U/L)	34.17±6.99	35.25±7.33	1.151	0.251
	3 mo ALT(U/L)	33.97±7.40	35.46±7.52	1.528	0.128
	6 mo ALT(U/L)	33.57±7.87	35.62±8.14	1.956	0.052
	基线 AST(U/L)	79.62±5.75	80.09±5.56	0.638	0.524
	3 mo AST(U/L)	79.40±5.47	80.28±5.82	1.188	0.236
	6 mo AST(U/L)	79.07±5.99	80.65±6.37	1.948	0.053
	基线 ALP(U/L)	69.84±4.21	70.27±4.43	0.759	0.449
	3 mo ALP(U/L)	69.77±4.20	70.60±4.62	1.430	0.154
	6 mo ALP(U/L)	69.58±4.83	70.77±5.87	1.671	0.096

注:低风险组为 CMT<300 μm,未累及中心凹;高风险组为 CMT≥300 μm 或累及中心凹。

表 4 DME 疾病进展的多因素分析

影响因素	未标准化系数		标准化系数	<i>t</i>	<i>P</i>	共线性统计		<i>OR</i>	95%置信区间	
	<i>B</i>	<i>SE</i>				容差	<i>VIF</i>		下限	上限
常量	-2.048	0.252	-	-8.132	<0.001	-	-	-	-	-
基线 HbA1c	0.046	0.011	0.107	4.312	<0.001	0.839	1.192	1.047	1.025	1.070
3 mo FBG	0.026	0.008	0.076	3.048	0.003	0.826	1.211	1.026	1.009	1.044
3 mo AGEs	0.013	0.004	0.083	3.342	<0.001	0.834	1.199	1.013	1.005	1.021
基线 LDL-C	0.052	0.015	0.085	3.422	<0.001	0.834	1.199	1.053	1.023	1.084
3 mo TG	0.082	0.019	0.106	4.291	<0.001	0.848	1.179	1.085	1.046	1.126
3 mo eGFR	-0.003	0.001	-0.077	-3.089	0.002	0.837	1.194	0.997	0.995	0.999
基线 TBIL	-0.014	0.004	-0.075	-3.110	0.002	0.880	1.137	0.986	0.978	0.994
6 mo TBIL	-0.012	0.005	-0.056	-2.355	0.019	0.918	1.090	0.988	0.978	0.998

2.3 DME 疾病进展的预测价值分析

ROC 曲线评估显示,基线 HbA1c、3 mo FBG、3 mo AGEs、基线 LDL-C、3 mo TG、3 mo eGFR、基线 TBIL、6 mo TBIL 水平对 DME 疾病进展均有一定的预测能力。其中 3 mo AGEs 的 AUC 最大 (AUC = 0.746,95%CI:0.684-0.808,*P* < 0.001),其次为基线 HbA1c (AUC = 0.738,95%CI:0.675-0.800,*P* < 0.001);八者联合预测的 AUC 为 0.909,95%CI 为 0.872-0.945,见表 5 及图 1。

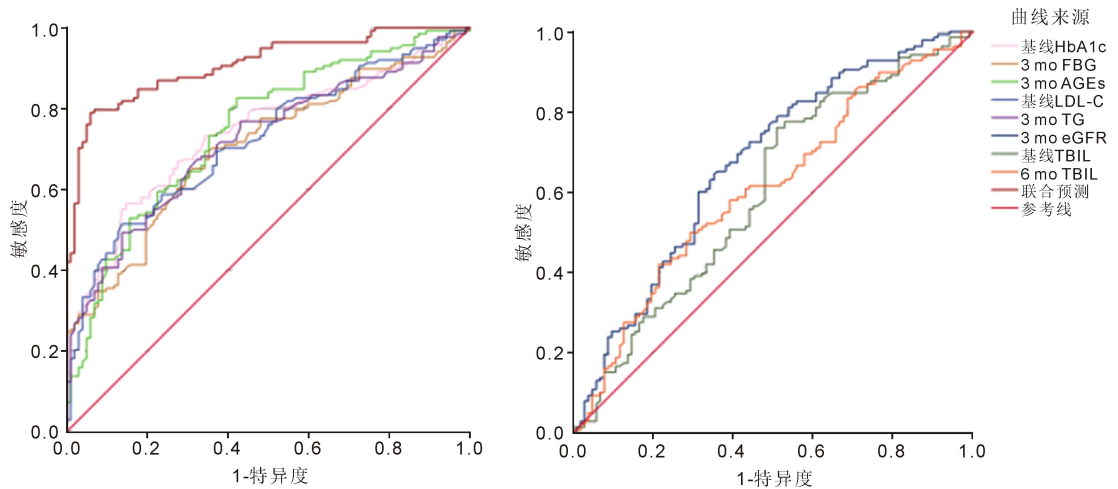


图 1 DME 进展风险预测模型 ROC 曲线。

表 5 DME 疾病进展的 ROC 预测价值分析

指标	AUC	P	95%置信区间		敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
			下限	上限			
基线 HbA1c	0.738	<0.001	0.675	0.800	56.5	85.3	0.418
3 mo FBG	0.705	<0.001	0.640	0.770	69.6	64.7	0.343
3 mo AGEs	0.746	<0.001	0.684	0.808	82.6	57.8	0.404
基线 LDL-C	0.720	<0.001	0.656	0.784	51.4	86.3	0.377
3 mo TG	0.718	<0.001	0.655	0.782	49.3	86.3	0.356
3 mo eGFR	0.672	<0.001	0.603	0.742	64.5	64.7	0.292
基线 TBIL	0.601	0.008	0.527	0.675	75.4	49.0	0.244
6 mo TBIL	0.608	0.004	0.536	0.680	50.0	70.6	0.206
联合预测	0.909	<0.001	0.872	0.945	79.0	94.1	0.731

注:Scr 虽在单因素分析中 AUC 最高,但因与 eGFR 高度共线性未进入最终模型。

3 讨论

3.1 DME 进展风险预测模型具有科学性和实用性 DME 为糖尿病患者不可逆性中心视力丧失的主要致病因素,有研究显示,大约有 33% 的糖尿病患者会发展为 DR,而大约三分之一的 DR 患者会进一步出现 DME^[9]。其临床诊断目前依赖于成本较高的 OCT、FFA 等眼科设备。尽管临床上可通过眼底直接观察进行 DME 的早期识别与病程监测,但该操作对医师的眼科专科诊疗经验要求严苛。这一技术壁垒导致基层医疗机构实施存在困难,即便在综合医院的非眼科住院病例中仍需跨科会诊方可确诊,由此可能引发治疗窗口期延误并损害患者视力预后。本研究通过整合基线 HbA1c、3 mo FBG、3 mo AGEs、基线 LDL-C、3 mo TG、3 mo eGFR、基线 TBIL、6 mo TBIL 八项代谢指标构建的联合预测模型展现出优异的区分能力(AUC = 0.909, 95%CI:0.872-0.945),显著高于单一指标的预测效能。提示多维度代谢特征的联合评估可更全面反映 DME 进展的病理生理机制。联合模型在敏感度(79.0%)和特异度(94.1%)间达到最佳平衡,约登指数(0.731)较单一指标提升。且联合模型在保持与 3 mo AGEs、基线 TBIL 相近敏感性的同时,将特异度分别从 57.8%、49.0% 提升至 94.1%,显著降低漏诊风险,这对临床高风险患者的筛查尤为重要。

3.2 DME 疾病进展受代谢指标影响

3.2.1 血糖相关 研究结果显示,基线 HbA1c、3 mo FBG 及 3 mo AGEs 均为 DME 进展的影响因素。分析原因为,

HbA1c 反映平均血糖水平,其升高提示持续高血糖状态。长期的高血糖状态会诱导视网膜中的神经节细胞氧化应激损伤、Müller 细胞以及周细胞程序性死亡,还会导致毛细血管基底膜发生增厚,促使内皮细胞增生,进而破坏视网膜内屏障(blood-retinal barrier, BRB),引发 DME^[10]。此外,也有研究表明高血糖可导致视网膜微血管的渗透性增加,促进液体渗出到黄斑区,从而引发 DME^[11-12]。高血糖也会加速非酶促糖基化反应,生成大量 AGEs。本研究结果显示,3 mo AGEs 的 AUC 为 0.746,在所有单指标中最高,提示其对 DME 进展具有更强的独立预测价值。一方面,AGEs 与视网膜血管内皮细胞和周细胞上的受体结合后,通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统、丝裂原活化蛋白激酶及活化 B 细胞核因子 κ 轻链增强子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated bcells, NF-κB)等信号通路,促进血管内皮生长因子(VEGF)的生成,同时诱导活性氧的产生,导致抗氧化系统受损、炎症反应增强及微血管功能障碍。氧化应激环境进一步加剧 AGEs 的积累,形成恶性循环,加速视网膜血管损伤^[13-14]。另一方面,基线 AGEs 仅反映既往血糖控制情况,而 3 mo AGEs 更能体现干预后的代谢状态是否持续异常。若 3 mo 时 AGEs 仍处于高位,提示慢性代谢紊乱未得到纠正,视网膜的慢性损伤已进入进展期,因此对 DME 恶化的预测价值更高。

3.2.2 脂质代谢 研究结果显示 3 mo TG、基线 LDL-C 均为 DME 进展的危险因素。分析原因,其作用机制可能为

诱发动脉粥样硬化斑块的形成,进而致使视网膜缺血缺氧,甚至引起炎症反应导致血管内皮功能障碍^[15]。此外,血脂异常与糖尿病微血管病变存在协同效应。高血脂会增加血液黏稠度,减缓视网膜微循环血流,导致脂质沉积在黄斑区,同时通过激活氧化应激和炎症信号通路,加剧血管内皮功能障碍和血-视网膜屏障破坏。这种病理过程可能形成恶性循环:渗出的脂蛋白进一步促进炎症因子(如 VEGF、IL-6)释放,加重水肿和渗出^[16]。研究表明,TC 控制不佳和黄斑水肿的发生率具有强相关性^[17]。Chung 等^[18]通过 OCT 发现 TG 的升高与中央视网膜厚度的增加呈正相关。本研究未发现 TC 与 DME 进展的关联,而 Hiran 等^[15]研究认为 TC 升高是视网膜硬性渗出的危险因素,差异原因可能为:本研究纳入了 eGFR,TC 与 eGFR 存在共线性,调整后 TC 的影响被弱化;Hiran 等^[15]研究对象为印度人群,而本研究为中国人,种族间脂质代谢差异可能导致 TC 的影响效应不同。同时,本研究数据显示高风险组 3、6 mo HDL-C 均低于低风险组,这与既往研究中的结论较为相似^[19]。而本次研究未发现其与 DME 进展的关联,可能原因为:HDL-C 的代谢与 LDL-C、TG 等脂质成分密切相关,在多变量模型中,当这些强相关的危险因素被纳入后,HDL-C 本身的贡献可能被掩盖或变得不再显著,其保护效应被更直接的危险因素所代表的病理生理通路所覆盖。

3.2.3 肾脏功能相关 研究结果显示 3 mo eGFR 为 DME 进展的保护因素。分析原因为 eGFR 降低通过多途径协同作用加速 DME 发展:(1)肾脏滤过功能减退引发蛋白丢失和血浆渗透压改变,促使视网膜血管内液体外渗;(2)代谢废物清除障碍造成毒性物质堆积,联合慢性炎症反应共同损伤视网膜血管内皮结构;(3)肾功能异常继发的血压波动和肾素-血管紧张素系统过度活化,进一步损害视网膜微血管调节功能;(4)肾脏与视网膜组织通过血管活性物质传递和细胞外囊泡介导的器官间通讯建立病理联系^[20]。上述相互作用机制共同诠释了“肾-眼轴”疾病的本质特征,因此在 DME 临床管理中必须重视肾功能的动态评估和综合干预。研究表明,糖尿病肾病与 DME 密切相关^[21],提示肾功能的损伤预示着 DME 的进展;魏丹等^[22]研究显示,eGFR 越低,2 型糖尿病患者患黄斑囊样水肿型和神经上皮脱离型 DME 的风险越高,进一步印证了 eGFR 是 DME 进展的保护因素。

3.2.4 肝脏功能相关 研究结果显示,基线和 6 mo TBIL 为 DME 进展的保护因素。分析原因,TBIL 可能通过参与抗炎和抗氧化过程参与 DR,不仅可参与大分子物质和脂质抗氧化反应,还参与了高尿酸、脂肪、糖等代谢过程。TBIL 可下调肿瘤坏死因子诱导的黏附分子表达,其抑制效应与超敏 C 反应蛋白浓度呈显著负相关。TBIL 通过直接清除活性氧(reactive oxygen species, ROS)和抑制脂质过氧化减轻氧化应激损伤,同时激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)通路增强内源性抗氧化酶活性,从而保护视网膜细胞功能,其双重抗氧化机制有效维持血-视网膜屏障稳定性,延缓 DME 进展^[23]。另有研究证实^[24],TBIL 水平变化与调节性 T 细胞(Tregs)等免疫调节细胞的功能活性密切相关,这些发现为 TBIL 的免疫调节功能提供了新的证据,表明其可能在维持免疫稳态和抑制过度炎症反应中起重要作用,特别是在慢性炎症性疾病的发展过程中可能具有保护性效应。

3.3 与现有预测模型的对比分析 本研究构建的联合代谢预测模型与国际经典的 DRCR.net 模型相比,具有互补性优势及局限性。DRCR.net 模型主要基于眼底影像学特征和糖尿病病程、血糖控制等基础信息,聚焦于眼部局部病理改变,在指导抗 VEGF 治疗时机、评估短期疗效方面具有较高临床价值。另外,Scr、UA 与 TC 虽被纳入初步分析,但因 VIF 大于 10,表明它们与其他自变量之间存在高度多重共线性,可能干扰模型稳定性和结果解释,因此,这些变量被剔除,并不意味着它们与 DME 进展无关,而是因其贡献已被其他高度相关的变量所代表或掩盖。此模型的局限性在于:仅关注眼部结构异常,忽视了 DME 作为“全身性代谢疾病眼部表现”的本质,无法捕捉糖脂代谢紊乱、氧化应激等全身因素对疾病进展的驱动作用,对无明显眼底改变但代谢高危的患者筛查敏感性不足。

本研究模型的优势在于通过整合血糖、脂质、氧化应激、肝肾功能等多维代谢指标,更全面地反映了 DME 进展的系统性病理基础,尤其适用于基层医疗机构的早期风险初筛,且能为全身代谢管理提供依据。但局限性显著:未纳入 VEGF、胎盘生长因子等眼部特异性炎症因子,以及视网膜微结构参数,这些指标直接参与视网膜血管渗漏的调控,其缺失可能降低模型对局部炎症活动度的精准捕捉能力。

综上,HbA1c、FBG、AGEs、LDL-C、TG、eGFR、TBIL 是 DME 患者疾病进展的影响因素,临床应对其因素制定针对性干预以降低疾病进展风险。本研究构建的基于多维代谢特征的 DME 进展预测模型,通过整合血糖、血脂及氧化应激指标,展现出优秀的区分能力和临床适用性。相较于传统单一指标监测,联合模型可为 DR 的精准分层管理提供量化工具,特别适用于内分泌科与眼科的多学科协作诊疗场景。本研究首次整合了动态代谢指标以构建预测模型,突破了单一器官视角,建立了“代谢-肾-眼”协同预测框架,实现了低成本、易普及的风险筛查工具开发,但仍存在以下局限性:数据来源比较单一,分析指标数量较少,未能全面考察其他潜在混杂因素的交互影响等。为提升研究结论的临床转化价值,后续有必要开展多中心协作的大样本研究,通过扩充样本数量及变量维度,结合多元统计分析方法,从而获得更具普适性和可靠性的循证依据。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 杨海燕论文选题与修改,初稿撰写;王新文献检索,数据分析;吕莉选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

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. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022,183:109119.
[2] Wang HS, Zhang HJ, Li YJ, et al. Clinical observation of intravitreal anibizumab combined laser photocoagulation for treatment of diabetic macular edema. *Chin Pract Ophthalmology*, 2015,33(1): 25-29.
[3] Tatsumi T. Current treatments for diabetic macular edema. *Int J Mol Sci*, 2023,24(11):9591.
[4] Chauhan MZ, Rather PA, Samarah SM, et al. Current and novel therapeutic approaches for treatment of diabetic macular edema. *Cells*, 2022,11(12): 1950.
[5] Wong WM, Chee C, Bhargava M, et al. Systemic factors associated with treatment response in diabetic macular edema. *J Ophthalmol*, 2020,

2020;1875860.

[6] Starace V, Battista M, Brambati M, et al. The role of inflammation and neurodegeneration in diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol*, 2021,13;25158414211055963.

[7] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021 年版). *中华糖尿病杂志*, 2021,13(11): 1026–1042.

[8] 杨丽然. 世界医学会《赫尔辛基宣言》——涉及人类受试者的医学研究的伦理原则. *医学与哲学(人文社会医学版)*, 2009,30(9): 74–75.

[9] Lindner M, Arefnia B, Ivastinovic D, et al. Association of periodontitis and diabetic macular edema in various stages of diabetic retinopathy. *Clin Oral Investig*, 2022,26(1):505–512.

[10] 李萍, 武静, 李婕, 等. 糖尿病性黄斑水肿患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 表达水平与病情严重程度相关性. *国际眼科杂志*, 2025, 25(3):461–464.

[11] 李梓敬, 金陈进. 糖尿病性黄斑水肿危险因素研究进展. *眼科学报*, 2024,39(7):352–364.

[12] Hsieh YT, Hsieh MC. Fasting plasma glucose variability is an independent risk factor for diabetic retinopathy and diabetic macular oedema in type 2 diabetes: an 8-year prospective cohort study. *Clin Exp Ophthalmol*, 2020,48(4):470–476.

[13] Bunch KL, Abdelrahman AA, Caldwell RB, et al. Novel therapeutics for diabetic retinopathy and diabetic macular edema: a pathophysiologic perspective. *Front Physiol*, 2022,13:831616.

[14] Vujosevic S, Lupidi M, Donati S, et al. Role of inflammation in diabetic macular edema and neovascular age - related macular

degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2024,69(6):870–881.

[15] Hiran HM, Kamath A, Mendonca TM, et al. Association of serum lipid profile and other systemic risk factors with retinal hard exudates in diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*, 2024,44(1):338.

[16] 王军令, 龚晋, 杨庆国, 等. 系统性炎症相关指数预测糖尿病视网膜病变发生的临床价值. *中国现代医生*, 2023,61(32):14–18.

[17] 彭琪, 解鹏亮. 血清 VEGF、AQP4、CTRP9 对视网膜静脉阻塞患者继发黄斑水肿的预测价值. *中国实验诊断学*, 2025, 29(2): 131–135.

[18] Chung YR, Lee SY, Kim YH, et al. Hyperreflective foci in diabetic macular edema with serous retinal detachment: association with dyslipidemia. *Acta Diabetol*, 2020,57(7):861–866.

[19] 田琳, 赵军民. 糖尿病患者白内障超声乳化术后发生黄斑水肿危险因素分析. *临床眼科杂志*, 2023, 31(6):535–538.

[20] Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Holz FG, et al. Intravitreal panitumumab and myopic macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2024, 108(6):859–864.

[21] Suzuki Y, Kiyosawa M. Relationship between Diabetic Nephropathy and Development of Diabetic Macular Edema in Addition to Diabetic Retinopathy. *Biomedicines*, 2023,11(5):1502.

[22] 魏丹, 安喜燕, 高军, 等. 不同 OCT 分型糖尿病黄斑水肿发病的影响因素分析. *眼科新进展*, 2023,43(4):313–317.

[23] Zhang F, Zhai Q, Wang N, et al. Predictive value of liver and kidney function and bone metabolism markers for postoperative outcomes in diabetic retinal surgery. *Am J Transl Res*, 2025,17(4):3207–3218.

[24] 王茜, 吴建春, 骆莹滨, 等. 血清总胆红素与非小细胞肺癌临床相关性的初步分析. *中国肿瘤临床*, 2022,49(5):224–230.