

血清中 SESN2 和 SCUBE-1 及 PTX3 水平与 DME 患者病情及预后的相关性

魏英南, 翟晓羽, 李俊枝

引用: 魏英南, 翟晓羽, 李俊枝. 血清中 SESN2 和 SCUBE-1 及 PTX3 水平与 DME 患者病情及预后的相关性. 国际眼科杂志, 2026, 26(7): 1246-1252.

基金项目: 邯郸市科学技术局资助项目 (No.23422083029ZC)

作者单位: (056004) 中国河北省邯郸市第一医院眼科

作者简介: 魏英南, 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 眼科临床。

通讯作者: 魏英南. prud7q@163.com

收稿日期: 2025-11-27 修回日期: 2026-05-29

摘要

目的: 探究血清中应激诱导蛋白 2 (SESN2)、Uegf 和 Bmp1-表皮生长因子结构域包含蛋白-1 (SCUBE-1)、长正五聚蛋白 3 (PTX3) 水平与糖尿病性黄斑水肿 (DME) 患者病情及预后的相关性。

方法: 前瞻性研究。纳入 2023 年 1 月至 2024 年 10 月于我院就诊的 DME 患者, 另选取同期就诊的单纯 2 型糖尿病 (T2DM) 患者和体检健康者。采用 ELISA 法检测血清中 SESN2、SCUBE-1、PTX3 水平。分析影响 DME 患者预后不良的因素。

结果: 本研究共纳入 DME 患者 114 例 114 眼 (单眼患病纳入患眼, 双眼患病选取病情较重眼入组, 其中男 72 例, 女 42 例, 平均年龄 56.94 ± 7.38 岁), T2DM 患者 114 例 (男 65 例, 女 49 例, 平均年龄 56.18 ± 7.22 岁) 和体检健康者 114 例 (男 77 例, 女 37 例, 平均年龄 56.33 ± 7.26 岁), 无失访病例。DME 组和 T2DM 组 FPG、HbA1c 水平均显著高于健康组 (均 $P < 0.05$)。健康组、T2DM 组、DME 组血清中 SESN2 水平依次降低, SCUBE-1、PTX3 水平依次升高 (均 $P < 0.05$)。根据病情严重程度将 DME 患者分为轻度组 23 例 (男 14 例, 女 9 例, 平均年龄 55.81 ± 7.52 岁)、中度组 54 例 (男 35 例, 女 19 例, 平均年龄 56.97 ± 7.35 岁) 和重度组 37 例 (男 23 例, 女 14 例, 平均年龄 57.60 ± 7.41 岁)。轻度组、中度组、重度组血清中 SESN2 水平依次降低, SCUBE-1、PTX3、CST 水平依次升高 (均 $P < 0.05$)。血清中 SESN2 水平与 DME 严重程度、CST 呈负相关, SCUBE-1、PTX3 水平与 DME 严重程度、CST 均呈正相关 (均 $P < 0.001$)。114 例 DME 患者中, 预后良好组 81 例, 预后不良组 33 例。预后不良组血清中 SESN2 水平低于预后良好组, SCUBE-1、PTX3 水平高于预后良好组 (均 $P < 0.05$)。血清中低水平 SESN2、高水平 SCUBE-1、高水平 PTX3 是影响 DME 患者预后不良的因素 (均 $P < 0.05$)。血清中 SESN2、SCUBE-1、PTX3 水平联合预测 DME 患者预后不良的 AUC (0.916) 均高于各自单独预测 (0.780、0.782、0.783, 均 $P < 0.05$)。

结论: DME 患者血清中 SESN2 水平降低, SCUBE-1、PTX3 水平升高, 三者水平变化与患者病情和预后相关, 联合检

测对患者预后不良具有较高的预测价值。

关键词: 糖尿病性黄斑水肿 (DME); 应激诱导蛋白 2 (SESN2); Uegf 和 Bmp1-表皮生长因子结构域包含蛋白-1 (SCUBE-1); 长正五聚蛋白 3 (PTX3); 病情; 预后
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.7.23

Correlation of serum SESN2, SCUBE-1, and PTX3 levels with disease severity and prognosis in patients with diabetes macular edema

Wei Yingnan, Zhai Xiaoyu, Li Junzhi

Foundation item: Handan Municipal Science and Technology Bureau (No.23422083029ZC)

Department of Ophthalmology, Handan First Hospital, Handan 056004, Hebei Province, China

Correspondence to: Wei Yingnan, Department of Ophthalmology, Handan First Hospital, Handan 056004, Hebei Province, China. prud7q@163.com

Received: 2025-11-27 Accepted: 2026-05-29

Abstract

• **AIM:** To investigate the correlation between serum Sestrin 2 (SESN2), signal peptide, CUB and EGF-like domain-containing protein 1 (SCUBE-1), and longpentraxin 3 (PTX3) levels, with disease severity and prognosis in patients with diabetes macular edema (DME).

• **METHODS:** Prospective study. The study included DME patients who were treated at the hospital between January 2023 and October 2024, as well as patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and healthy individuals who underwent physical examinations during the same period. Serum levels of SESN2, SCUBE-1, and PTX3 were measured using the ELISA method. Factors influencing poor prognosis in DME patients were analyzed.

• **RESULTS:** This study included a total of 114 eye from 114 DME patients. For unilateral disease, the affected eye was enrolled; for bilateral disease, the more severely affected eye was selected for enrollment. (72 men and 42 women, with a mean age of 56.94 ± 7.38 y), 114 T2DM patients (65 men, 49 women, mean age 56.18 ± 7.22 y), and 114 healthy individuals (77 men, 37 women, mean age 56.33 ± 7.26 y). There were no cases of loss to follow-up. FPG and HbA1c levels in the DME and T2DM groups were significantly higher than those in the healthy group (all $P <$

0.05)。Serum SESN2 levels decreased progressively from the healthy group to the T2DM group to the DME group, while SCUBE-1 and PTX3 levels increased progressively (all $P < 0.05$)。DME patients were classified by disease severity into a mild group of 23 cases (14 men, 9 women, mean age 55.81 ± 7.52 y), a moderate group 54 cases (35 males, 19 females, mean age 56.97 ± 7.35 y), and a severe group 37 cases (23 males, 14 females, mean age 57.60 ± 7.41 y)。Serum SESN2 levels decreased progressively from the mild to the moderate and to the severe group, while SCUBE-1, PTX3, and CST levels increased progressively (all $P < 0.05$)。Serum SESN2 levels were negatively correlated with DME severity and CST, whereas SCUBE-1 and PTX3 levels were positively correlated with both DME severity and CST (all $P < 0.001$)。Among the 114 DME patients, 81 were in the favorable prognosis group and 33 were in the unfavorable prognosis group。In the poor prognosis group, serum SESN2 levels were lower than those in the favorable prognosis group, while SCUBE-1 and PTX3 levels were higher (all $P < 0.05$)。Low serum SESN2 levels, high SCUBE-1 levels, and high PTX3 levels were factors associated with poor prognosis in DME patients (all $P < 0.05$)。The AUC (0.916) for the combined prediction of poor prognosis in DME patients using serum SESN2, SCUBE-1, and PTX3 levels was higher than that for each marker individually (0.780, 0.782, and 0.783, respectively, all $P < 0.05$)。

• **CONCLUSION:** Serum SESN2 levels are reduced in DME patients, while SCUBE-1 and PTX3 levels are elevated。Changes in these three markers are associated with disease severity and prognosis, and the combined detection has high predictive value for poor patient outcomes。

• **KEYWORDS:** diabetes macular edema (DME); Sestrin 2 (SESN2); signal peptide, CUB and EGF-like domain-containing protein-1 (SCUBE-1); longpentraxin 3 (PTX3); medical condition; prognosis

Citation: Wei YN, Zhai XY, Li JZ. Correlation of serum SESN2, SCUBE-1, and PTX3 levels with disease severity and prognosis in patients with diabetes macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026,26(7):1246-1252.

0 引言

糖尿病对心脏、血管、眼睛等许多器官造成严重损伤,糖尿病性黄斑水肿(diabetes macular edema, DME)作为主要的糖尿病并发症之一,是导致成年糖尿病患者视力丧失的主要原因^[1]。随着全球糖尿病发病率持续攀升, DME患病率也日益增加,给患者的生活质量和社会医疗带来沉重负担。目前,临床上评估 DME 病情主要根据视网膜厚度、黄斑水肿等形态变化作出严重程度判断^[2]。然而,这无法全面反映 DME 发生发展过程中的病理生理变化,对 DME 患者的预后也难以准确预测。近年来,寻找可靠的生物标志物用于 DME 病情评估及预后预测已成为研究热点。应激诱导蛋白 2 (sestrin 2, SESN2) 作为一种应激诱导蛋白,抑制活性氧产生,对细胞提供抗氧化保护作用^[3]。研究表明,在糖尿病微血管病变下,包括糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR),患者血清中

SESN2 水平异常降低,SESN2/AMPK 信号通路抑制是抗氧化能力下降、细胞铁死亡和凋亡的重要机制^[4-5]。Uegf 和 Bmp1-表皮生长因子结构域包含蛋白-1 (signal peptide, CUB and EGF-like domain-containing protein-1, SCUBE-1) 与血管生成和血管内皮细胞功能密切相关,研究发现,SCUBE-1 表达上调诱导视网膜血管生成和通透性增加,这是导致 DR 的关键病理机制^[6-7]。长正五聚蛋白 3 (pentraxin 3, PTX3) 是一种炎症标志物, DR、DME 患者处于慢性炎症状态,PTX3 对炎症反应的调节作用可能是导致 DR、DME 的主要原因^[8]。本研究分析血清中 SESN2、SCUBE-1、PTX3 水平与 DME 患者病情及预后的相关性,旨在挖掘 DME 临床管理的新型生物标志物,为改善预后提供帮助。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选取 2023 年 1 月至 2024 年 10 月于我院就诊的 DME 患者。纳入标准:(1)符合临床对 DME 的诊断标准^[9];(2)治疗依从性良好;(3)临床资料完整;(4)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)既往接受过激光、手术治疗;(2)合并青光眼、白内障、结膜炎等其他眼部疾病;(3)合并冠心病、脑卒中等心脑血管疾病;(4)合并凝血功能异常;(5)合并年龄相关性黄斑变性、视网膜脱离等其他视网膜疾病;(6)合并恶性肿瘤。另选取同期至本院就诊的单纯 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者,符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》中 T2DM 诊断标准^[10];纳入及排除标准同 DME 组,同时排除任何糖尿病并发症及 DME。另选取同期于本院体检中心进行健康体检的体检健康者。纳入标准:(1)体格检查、血常规、肝肾功能、空腹血糖、糖化血红蛋白等指标均正常;(2)无糖尿病病史及家族史;(3)无眼部疾病史;(4)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)合并任何急慢性疾病;(2)有眼部手术或外伤史;(3)妊娠或哺乳期女性。本研究取得医学伦理委员会批准(批号:2022-K-099),所有参与者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本量计算方法 依据样本量计算公式 $n = (\frac{Z_{\alpha/2}}{\delta})^2 \times p \times (1-p)$, 其中 $Z_{\alpha/2} = 1.96$, p 取 5.47% (全球 DME 患病率为 5.47%^[11]), δ (容许误差)为 0.05, 计算得 $n \approx 80$ 。考虑 20% 的脱落率,至少需要 100 例样本。

1.2.2 临床资料收集 收集 DME 患者、T2DM 患者及健康体检者的年龄、性别、体质量指数 (body mass index, BMI)、T2DM 病程、高血压、高血脂、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A1c, HbA1c)。

1.2.3 血清中 SESN2 和 SCUBE-1 及 PTX3 水平检测 采集所有参与者入组后的清晨空腹静脉血 5 mL,静置凝固后离心,离心参数为 3 500 r/min、15 cm、10 min,离心后取血清,利用 ELISA 试剂盒检测血清中 SESN2、SCUBE-1、PTX3 水平。

1.2.4 DME 患者治疗方法 DME 患者均接受玻璃体腔雷珠单抗注射,每月 1 次,连续治疗 3 mo^[9]。治疗前后采用同一台光谱域光学相干断层扫描 (spectral domain OCT, SD-OCT) 设备对患眼进行扫描,由同一位经验丰富的技师连续测量 3 次中央视网膜厚度 (central subfield thickness, CST),取平均值。

疗效判断标准:治疗后根据 CST 减少程度 = (治疗前-治疗后)/治疗前×100%评估预后,减少程度≥10%为预后良好组,减少程度<10%为预后不良组^[12]。

统计学分析:使用 SPSS 27.0 进行数据分析。计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行独立样本 *t* 检验,三组间比较行单因素方差检验,进一步两两比较行 SNK-*q* 检验;计数资料使用 *n* (%) ,行 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman/Pearson 分析;采用 Logistic 回归分析影响 DME 患者预后不良的因素;预后价值采用 ROC 分析,采用 DeLong 检验比较各指标及联合预测的 AUC 之间的差异。以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组参与者一般资料比较 本研究共纳入 DME 患者 114 例(单眼患病纳入患眼,双眼患病选取病情较重眼入组),T2DM 患者 114 例和体检健康者 114 例 114 眼,无失访病例。三组参与者性别、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。DME 组与 T2DM 组在 T2DM 病程、高血压、高血脂、FPG、HbA1c 方面比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。DME 组和 T2DM 组 FPG、HbA1c 水平均显著高于健康组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

2.2 三组参与者血清中 SESN2 和 SCUBE-1 及 PTX3 水平比较 三组参与者血清中 SESN2 和 SCUBE-1 及 PTX3 水平比较差异均有统计学意义(*P*<0.001),进一步两两比较结果见表 2。

2.3 不同程度 DME 患者一般资料比较 根据《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年)》^[9] 及 OCT 检查结果,将 DME 患者按病情严重程度分为轻度组(黄斑区局限性水肿)23 例 23 眼、中度组(黄斑区弥漫性水肿)54 例 54 眼和重度组(黄斑区弥漫性水肿伴囊样改变)37 例 37 眼。三组患者性别、年龄、BMI、T2DM 病程、高血压、高血脂、FPG、HbA1c 比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 3。

2.4 不同程度 DME 患者血清中 SESN2 和 SCUBE-1 及 PTX3 水平比较 不同程度 DME 患者血清中 SESN2 和 SCUBE-1 及 PTX3 水平比较差异均有统计学意义(*P*<0.001),进一步两两比较结果见表 4。

2.5 相关性分析 血清中 SESN2 水平与 DME 严重程度、CST 均呈负相关,SCUBE-1、PTX3 水平与 DME 严重程度、CST 均呈正相关(*P*<0.001),见表 5。

2.6 影响 DME 患者预后的单因素分析 纳入 114 例 DME 患者中,预后良好组 81 例 81 眼,预后不良组 33 例 33 眼。两组患者年龄、性别、BMI、T2DM 病程、高血压、高血脂、FPG、HbA1c、CST 比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。预后不良组血清中 SESN2 水平低于预后良好组,SCUBE-1、PTX3 水平高于预后良好组,差异均有统计学意义(*P*<0.001),见表 6。

2.7 影响 DME 患者预后的 Logistic 回归分析 将表 6 中差异有统计学意义的指标作为自变量以原始数据输入 Logistic 回归分析模型,并以逐步向前法筛选影响 DME 患者预后的因素(预后良好=0、预后不良=1),结果显示血清中 SESN2 低水平、SCUBE-1 高水平、PTX3 高水平均是影响 DME 患者预后不良的因素(*P*<0.05),见表 7。

2.8 血清中 SESN2 和 SCUBE-1 及 PTX3 水平对 DME 患者预后不良的预测价值 采用 Logistic 回归分析构建血清中 SESN2、SCUBE-1、PTX3 水平联合评估 DME 患者预后不良的预测模型,公式为 $Z = -1.181 \times \text{SESN2} + 1.435 \times \text{SCUBE-1} + 1.388 \times \text{PTX3} - 6.666$ 。以 DME 患者预后状况为状态变量(预后良好=0、预后不良=1),血清中 SESN2、SCUBE-1、PTX3 水平及联合预测概率为检验变量。ROC 曲线分析显示,血清中 SESN2、SCUBE-1、PTX3 水平单独预测 DME 患者预后不良的 AUC 分别为 0.780、0.782、0.783,联合预测预后不良的 AUC 为 0.916。DeLong 检验显示,联合预测的 AUC 显著高于任一单项指标($Z_{\text{联合-SESN2}} = 3.384, P = 0.001; Z_{\text{联合-SCUBE-1}} = 3.108, P = 0.002; Z_{\text{联合-PTX3}} = 3.069, P = 0.002$),见表 8 和图 1。

表 1 三组参与者一般资料比较

分组	例数	性别(例,%)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	T2DM 病程 ($\bar{x} \pm s$, a)	高血压 (例,%)	高血脂 (例,%)	FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HbA1c ($\bar{x} \pm s$, %)
		男	女							
DME 组	114	72(63.2)	42(36.8)	56.94±7.38	23.42±2.55	12.72±2.91	41(36.0)	23(20.2)	8.21±1.15 ^a	7.69±0.96 ^a
T2DM 组	114	65(57.0)	49(43.0)	56.18±7.22	23.49±2.60	12.41±2.85	38(33.3)	20(17.5)	8.09±1.18 ^a	7.58±0.92 ^a
健康组	114	77(67.5)	37(32.5)	56.33±7.26	23.57±2.64				5.16±1.12	5.23±0.88
$\chi^2/F/t$		2.722	0.348	0.095	0.813	0.174	0.258	257.074	259.76	
<i>P</i>		0.256	0.706	0.909	0.417	0.676	0.612	<0.001	<0.001	

注:健康组为体检健康者;^a*P*<0.05 vs 健康组。

表 2 三组参与者血清中 SESN2 和 SCUBE-1 及 PTX3 水平比较

分组	例数	SESN2	SCUBE-1	PTX3
DME 组	114	3.30±0.50 ^{a,c}	24.65±4.98 ^{a,c}	11.72±2.52 ^{a,c}
T2DM 组	114	3.75±0.53 ^a	20.83±4.72 ^a	9.78±2.44 ^a
健康组	114	4.12±0.54	16.92±4.55	8.16±2.36
<i>F</i>		70.119	75.376	60.789
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:健康组为体检健康者;^a*P*<0.05 vs 健康组;^c*P*<0.05 vs T2DM 组。

表3 不同程度DME患者一般资料比较

分组	例数 (眼数)	性别(例,%)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	T2DM 病程 ($\bar{x}\pm s$,a)	高血压 (例,%)	高血脂 (例,%)	FPG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HbA1c ($\bar{x}\pm s$,%)
		男	女							
轻度组	23(23)	14(60.9)	9(39.1)	55.81±7.52	23.15±2.48	11.99±2.73	8(34.8)	4(17.4)	8.03±1.08	7.52±0.88
中度组	54(54)	35(64.8)	19(35.2)	56.97±7.35	23.46±2.52	12.71±2.88	19(35.2)	10(18.5)	8.19±1.12	7.68±0.94
重度组	37(37)	23(62.2)	14(37.8)	57.60±7.41	23.53±2.60	13.19±2.95	14(37.8)	9(24.3)	8.35±1.21	7.81±0.99
χ^2/F		0.131		0.415	0.172	1.237	0.085	0.598	0.572	0.673
P		0.936		0.661	0.843	0.294	0.959	0.741	0.566	0.512

注:轻度组为黄斑区局限性水肿;中度组为黄斑区弥漫性水肿;重度组为黄斑区弥漫性水肿伴囊样改变。

表4 不同程度DME患者血清中 SESN2 和 SCUBE-1 及 PTX3 水平比较

分组	例数(眼数)	SESN2(ng/mL)	SCUBE-1(ng/mL)	PTX3(ng/mL)	CST(μ m)	$\bar{x}\pm s$
轻度组	23(23)	3.82±0.64	19.73±4.46	9.62±2.49	429.46±53.22	
中度组	54(54)	3.35±0.62 ^a	24.29±4.77 ^a	11.46±2.52 ^a	473.85±58.16 ^a	
重度组	37(37)	2.91±0.55 ^{a,c}	28.24±5.21 ^{a,c}	13.41±2.67 ^{a,c}	526.31±63.88 ^{a,c}	
F		16.511	22.037	16.032	19.961	
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

注:轻度组为黄斑区局限性水肿;中度组为黄斑区弥漫性水肿;重度组为黄斑区弥漫性水肿伴囊样改变。^a $P<0.05$ vs 轻度组;^c $P<0.05$ vs 中度组。

表5 相关性分析结果

指标	SESN2		SCUBE-1		PTX3	
	r_s/r	P	r_s/r	P	r_s/r	P
DME 严重程度	-0.451	<0.001	0.468	<0.001	0.449	<0.001
CST	-0.436	<0.001	0.455	<0.001	0.428	<0.001

表6 影响DME患者预后的单因素分析

指标	预后良好组($n=81$)	预后不良组($n=33$)	χ^2/t	P	
性别(例,%)	男	53(65.4)	19(57.6)	0.622	0.43
	女	28(34.6)	14(42.4)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	56.44±7.28	58.18±7.63	1.141	0.256	
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.49±2.57	23.25±2.51	0.455	0.650	
T2DM 病程($\bar{x}\pm s$,a)	12.53±2.84	13.18±2.97	1.094	0.276	
高血压(例,%)	27(33.3)	14(42.4)	0.841	0.359	
高血脂(例,%)	16(19.8)	7(21.2)	0.031	0.860	
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	8.16±1.12	8.33±1.19	0.722	0.472	
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	7.62±0.94	7.85±1.03	1.152	0.252	
SESN2($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	3.55±0.52	2.67±0.44	8.549	<0.001	
SCUBE-1($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	22.19±4.53	30.68±6.07	8.192	<0.001	
PTX3($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	10.53±2.28	14.65±3.12	7.828	<0.001	
CST($\bar{x}\pm s$, μ m)	475.08±58.47	498.71±65.39	1.890	0.06	

表7 影响DME患者预后的 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						下限	上限
SESN2	-1.181	0.416	8.058	0.005	0.307	0.136	0.694
SCUBE-1	1.435	0.385	13.890	<0.001	4.199	1.974	8.930
PTX3	1.388	0.422	10.819	0.001	4.007	1.752	9.163
常数项	-6.666	2.006	11.043	<0.001			

表8 血清中 SESN2 和 SCUBE-1 及 PTX3 水平对 DME 患者预后不良的预测价值

指标	AUC	截断值(ng/mL)	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
SESN2	0.780	3.235	0.689-0.870	72.73	72.84	0.456
SCUBE-1	0.782	28.508	0.697-0.867	75.76	74.07	0.498
PTX3	0.783	11.888	0.692-0.875	72.73	74.07	0.468
联合	0.916		0.860-0.972	93.94	71.60	0.655

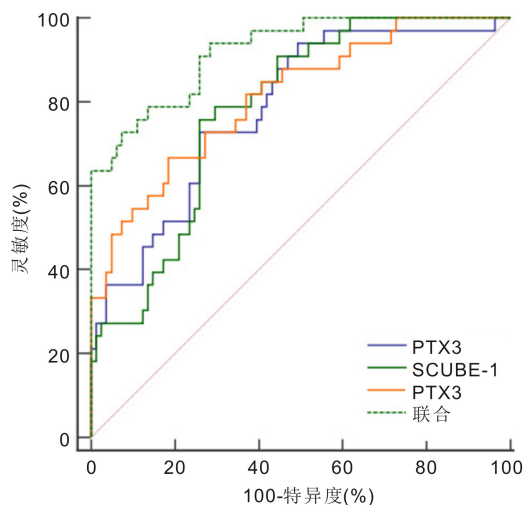


图1 血清中 SESN2 和 SCUBE-1 及 PTX3 水平预测 DME 患者预后不良的 ROC 曲线。

3 讨论

众所周知,DME 是糖尿病造成的严重血管损伤,DME 的发病机制尚未完全明确,普遍认为是高糖、肥胖、炎症、氧化应激等多种因素导致视网膜血管通透性增加、血-视网膜屏障破坏,进而累及黄斑并引起黄斑积液和水肿^[13]。抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物是治疗 DME 的一线方案,需频繁注射以防止视力丧失,且部分患者对药物的反应有限,超 30% 患者在注射多次抗 VEGF 药物后仍存在 DME^[14]。因此,基于 DME 的病理生理学寻找可评估 DME 病情和预测患者预后的生物标志物不失为一项有效策略。

本研究结果显示,DME 组和 T2DM 组患者的 FPG、HbA1c 水平均显著高于健康组,而 DME 组与 T2DM 组之间差异无统计学意义。符合糖尿病患者的血糖代谢特征。高血糖是 DME 的始动因素,其通过激活多元醇通路导致周细胞损伤;促进 AGEs 生成激活 NF- κ B,上调 VEGF 增加血管通透性;诱导氧化应激损伤线粒体功能^[15]。本研究中 DME 组与 T2DM 组血糖控制水平相似,但 DME 组已出现黄斑水肿等视网膜病变表现,提示除血糖外,个体易感性、病程长短及其他代谢因素可能共同影响 DME 的发生与进展。

DME 的发生发展涉及多重病理机制,其中氧化应激、血管生成/缺血、炎症反应被认为是核心环节。本研究基于这一病理生理基础,选择血清中 SESN2、SCUBE-1、PTX3 三个因子作为研究对象,旨在从不同维度全面评估 DME 病情和预后。SESN2 作为应激诱导蛋白,主要响应氧化应激,通过激活 AMPK 信号通路发挥抗氧化保护作用^[16];SCUBE-1 主要反映血管内皮功能紊乱和缺血状态,参与血管生成和血栓形成^[17];PTX3 则作为炎症标志物,介导局部和全身炎症反应^[18]。三者分别代表 DME 发病机制中的三个关键病理维度,且彼此之间可能存在潜在的协同作用:氧化应激可诱发炎症反应,炎症反应又可加重血管内皮损伤,而血管损伤进一步加剧组织缺血缺氧,形成恶性循环。因此,联合检测血清中 SESN2、SCUBE-1、PTX3 水平有望更全面地反映 DME 的病理状态,为病情评估和预后预测提供多维度的信息。

本研究结果显示,DME 患者血清中 SESN2、

SCUBE-1、PTX3 水平与 T2DM 患者和健康者存在显著差异,且轻度组、中度组、重度组血清中 SESN2 水平依次降低,SCUBE-1、PTX3 水平依次升高,提示三者与 DME 的发生进展有关。在 T2DM 阶段,长期高血糖状态已造成全身性氧化应激增加,SESN2 被大量消耗以抵御氧化损伤,导致血清水平维持在相对较低水平。当疾病进展至轻度 DME 时,视网膜局部出现早期微血管病变和黄斑水肿,这种组织损伤可能作为新的应激信号,反馈性上调 SESN2 表达,以增强抗氧化防御能力,试图限制进一步的视网膜损伤^[16]。在 T2DM 阶段,患者存在全身性的慢性低度炎症状态和血管内皮功能紊乱,导致血清 SCUBE-1 和 PTX3 水平已处于较高水平。当疾病进展至轻度 DME 时,病理改变主要局限于眼部局部,而全身性炎症和血管损伤程度并未同步加重,其血清水平变化可能滞后于眼部局部病变^[17-19]。

SESN2 是一种由炎症、氧化应激和 DNA 损伤触发的高度保守蛋白质,通过激活 DNA 修复系统维持细胞完整性和功能,其水平下调可能导致线粒体功能障碍、氧化损伤和胰岛素抵抗,参与糖尿病并发症的发生发展过程^[4]。在糖尿病状态下,葡萄糖升高会增强氧化应激,下调 SESN2 表达,从而抑制 AMPK 信号通路,进一步增强胰岛素抵抗和降低胰岛素敏感性^[20]。研究发现,SESN2 可能是糖尿病周围神经病变发病机制中的潜在基因,其表达下调响应细胞外刺激和氧化应激,调控铁死亡信号通路^[21]。张文俊等^[5]研究证实,T2DM 患者以及 DR 患者血清中 SESN2 水平均下降,且 SESN2 表达趋势与 DR 严重程度相关。这与本研究结果相似,故 SESN2 可能通过激活 AMPK 信号通路,抵御氧化应激对视网膜组织的损伤,减少视网膜血管内皮细胞铁死亡,但持续高血糖会消耗大量 SESN2,使其表达和分泌减少,视网膜血管内皮细胞在氧化应激环境下受损,导致 DR 和 DME,并逐渐促进疾病进展,影响患者预后^[22-23]。在本研究中,治疗后黄斑水肿未能有效缓解的 DME 患者,其血清中 SESN2 水平较低,同时,Logistic 回归分析进一步表明血清中 SESN2 水平可能作为评估 DME 患者预后的潜在指标,这可能与 SESN2 反映的抗氧化能力严重受损和 DME 病情严重有关。

SCUBE-1 是血小板和内皮细胞分泌的细胞表面蛋白,在缺血、缺氧和炎症环境中大量分泌,例如,SCUBE-1 在心肌灌注不足、急性肠系膜缺血、子痫前期等缺血/缺氧病理条件下水平升高,现已被认为是潜在的缺血和血栓形成标志物^[24-25]。视网膜缺氧是 DR 和 DME 病因的关键,缺氧诱导 VEGF 和一氧化氮合酶表达和下游信号通路激活,进而促进血管舒张和通透性增加,这种血管通透性增加与内皮功能障碍和血管栓相关^[26]。国内外研究发现,SCUBE-1 在 DR 患者血清中表达上调,并与 DR 病情呈正相关,其水平随着 DR 病情加重而增加,充分证实 SCUBE-1 参与调节 DR 生物过程^[6-7]。这与本研究中 SCUBE-1 参与调节 DME 发生和病情进展的结果相似,推测高血糖诱导视网膜血管内皮紊乱,促进 SCUBE-1 释放,SCUBE-1 通过促进血管血栓和血管生成破坏血-视网膜屏障,导致血管通透性增加,加重黄斑水肿,且 SCUBE-1 水平升高可进一步增强炎症反应,促进血小板活化,从而形成恶性循环,进一步损伤视网膜组织^[26-27]。SCUBE-1

介导 DME 发生和发展的病理机制可能也是引发 DME 患者预后不良、黄斑水肿消退缓慢的原因,本研究发现,血清中 SCUBE-1 水平升高不利于 DME 患者预后,且利用 SCUBE-1 可能在一定程度上预测患者预后不良,可能为临床预测和调整治疗方案提供依据。

PTX3 作为一种急性期炎症蛋白,在炎症部位强烈表达,参与调节机体免疫反应、动脉粥样硬化和糖尿病血管并发症^[28]。研究发现,DR、DME 小鼠视网膜中 PTX3 表达水平增加,若敲除 PTX3,糖尿病小鼠的小胶质细胞活化和促炎细胞因子减少,血管病变程度下降^[8]。因此,PTX3 是 DR、DME 发展过程中炎症表型转化和炎症反应的诱导因子。国外一项临床研究显示,循环 PTX3 水平在健康者、T2DM 患者、DR 患者中依次升高,在糖尿病状态下,慢性高血糖损伤血管,引发炎症反应,导致 PTX3 的合成和分泌增加,放大眼部和全身炎症反应^[28]。PTX3 还可通过结合并激活补体系统,增加炎症小体活性,介导视网膜紊乱,破坏视网膜血管内皮细胞的完整性^[29]。总之,炎症反应是联系 PTX3 和 DR、DME 的桥梁,结合本研究中 PTX3 在不同预后 DME 患者中的表达,PTX3 也有可能作为评估 DME 患者预后的重要生物标志物,在截断值 11.888 ng/mL 时可识别对抗 VEGF 药物反应性差,预后不良的 DME 患者。

目前临床研究中常用于评估 DME 预后的生物标志物主要包括 VEGF-A、IL-6 等,主要反映血管生成或炎症单一病理维度。然而,DME 的发生发展是氧化应激、血管生成、炎症反应等多重病理机制共同作用的结果,单一标志物难以全面反映疾病的复杂性^[30-32]。李萍等^[33]研究表明,血清中 SDF-1、ANGPTL4 水平诊断重度 DME 的 AUC 分别为 0.772、0.801,联合诊断重度 DME 的 AUC 为 0.884,显著高于单独 ANGPTL4、SDF-1 诊断。而本研究首次将 SESN2(氧化应激)、SCUBE-1(血管生成/缺血)、PTX3(炎症)三个分别代表不同病理维度的指标进行联合检测,从多角度综合评估 DME 病情,且进一步延伸至治疗后的预后预测。结果显示,三者联合预测 DME 患者预后不良的 AUC 达 0.916,显著高于任一单项指标,提示联合检测可克服单一标志物的维度局限性,更全面地捕捉 DME 的病理生理变化,从而提高预测准确性。与现有标志物相比,SESN2/SCUBE-1/PTX3 组合可多维度覆盖,同时反映氧化应激、血管生成/缺血、炎症反应三个核心病理环节,更全面地捕捉 DME 的复杂病理生理过程;同时,血清标本获取便捷,相较于房水、玻璃体液等眼内液检测,血清检测创伤小、可重复性强,更适合临床动态监测和推广应用。临床上,联合模型可辅助临床医生在治疗前识别预后不良高危人群,有助于制定个体化治疗方案,对于血清中 SESN2 水平显著降低、SCUBE-1 和 PTX3 水平升高的患者,应高度警惕病情进展和预后不良风险,考虑更积极的治疗策略。

综上所述,DME 患者血清中 SESN2 水平下降,SCUBE-1、PTX3 水平上升,3 个血清指标水平异常与患者病情、预后密切相关,联合检测 3 个血清指标有望为临床管理 DME 提供监测靶点,有助于制定更合理的治疗方案。本研究存在不足:(1)仅观察 DME 患者治疗后 3 mo 的短期预后情况,缺乏长期随访数据,可能导致预后结论存在

偏倚,未来研究应延长随访周期,验证这些指标对长期预后的预测价值。(2)本研究为单中心研究,纳入样本量相对较少,导致部分数据可能对结果造成一定的选择偏倚,后续需要纳入更多样本,以验证本研究结果的科学性和普适性。(3)本研究为前瞻性设计,观察周期较短,仅能揭示血清中 SESN2、SCUBE-1、PTX3 水平与 DME 病情的相关性,但确切的因果关系仍需前瞻性队列研究和功能实验进一步验证。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 魏英南论文选题与修改,初稿撰写;翟晓羽、李俊枝文献收集和资料整理,数据分析,协助论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Muayad J, Loya A, Hussain ZS, et al. Influence of common medications on diabetic macular edema in type 2 diabetes mellitus. *Ophthalmol Retina*, 2025,9(6):505-514.
- [2] Sakini ASA, Hamid AK, Alkhuzai ZA, et al. Diabetic macular edema (DME): dissecting pathogenesis, prognostication, diagnostic modalities along with current and futuristic therapeutic insights. *Int J Retina Vitreous*, 2024,10(1):83.
- [3] Xia K, Hui YM, Zhang L, et al. SETDB1 targeting SESN2 regulates mitochondrial damage and oxidative stress in renal ischemia-reperfusion injury. *BMC Biol*, 2024,22(1):246.
- [4] Emará AM, El Bendary AS, Ahmed LM, et al. Evaluation of serum levels of sestrin 2 and betatrophin in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *BMC Nephrol*, 2024,25(1):231.
- [5] 张文俊,曹芳,孙熠,等. 2 型糖尿病患者血清 GPER1、SESN2 水平与糖尿病视网膜病变的关系研究. *疑难病杂志*, 2024,23(12):1472-1477.
- [6] 梁文涛,刘畅,万修华,等. 2 型糖尿病并发视网膜病变患者血清皮质醇、肌生成抑制素、SCUBE-1 水平变化及临床意义. *国际检验医学杂志*, 2023,44(14):1687-1692.
- [7] 周霄赞,文杭,王超越,等. 血清 SCUBE-1、miR-141-3p 及 Periostin 水平与糖尿病视网膜病变眼底病程度的关系. *中南医学科学杂志*, 2025,53(6):1117-1120.
- [8] Pathak V, Bertelli PM, Pedrini E, et al. Modulation of diabetes-related retinal pathophysiology by PTX3. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024,121(41):e2320034121.
- [9] 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. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年). *中华眼底病杂志*, 2023,39(2):99-124.
- [10] 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). *中华糖尿病杂志*, 2021,13(4):315-409.
- [11] Im JHB, Jin YP, Chow R, et al. Prevalence of diabetic macular edema based on optical coherence tomography in people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*, 2022,67(4):1244-1251.
- [12] 苏梦茹,范晓雁,谢海蓉,等. 糖尿病黄斑水肿患者行雷珠单抗治疗前后 OCT 参数、实验室血清指标的表达差异变化及预后影响因素分析. *现代生物医学进展*, 2024,24(21):4082-4085.
- [13] Sorour OA, Levine ES, Bauml CR, et al. Persistent diabetic macular edema: Definition, incidence, biomarkers, and treatment methods. *Surv Ophthalmol*, 2023,68(2):147-174.
- [14] Tatsumi T. Current treatments for diabetic macular edema. *Int J Mol Sci*, 2023,24(11):9591.
- [15] Kowluru RA, Malaviya P. Mitochondrial transport of glutathione in diabetic retinopathy. *Free Radic Biol Med*, 2025,237:357-368.

- [16] Rindone GM, Dasso ME, Centola CL, et al. Sertoli cell adaptation to glucose deprivation: Potential role of AMPK in the regulation of lipid metabolism. *J Cell Biochem*, 2023,124(5):716-730.
- [17] Ayvaz Çelik HH, Kuyumcu MS, Şirin FB, et al. Could SCUBE-1 be a marker for subclinical atherosclerosis other than carotid artery intima-media thickness in patients with psoriasis? *An Bras Dermatol*, 2023,98(5):595-601.
- [18] Hsu YN, Fan YC, Su SC, et al. Association of PTX3 genetic variants with development of diabetic neuropathy. *In Vivo*, 2025,39(2):702-712.
- [19] Umapathy P, Arumugam K, Babu RB, et al. A case-control prospective study to unravel zinc alpha 2 glycoprotein role in the pathophysiology of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*, 2025,45(1):120.
- [20] Pan CY, Ai CY, Liang LL, et al. Sestrin2 protects against hypoxic nerve injury by regulating mitophagy through SESN2/AMPK pathway. *Front Mol Biosci*, 2023,10:1266243.
- [21] Tian M, Zhi JY, Pan F, et al. Bioinformatics analysis identifies potential ferroptosis key genes in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Front Endocrinol*, 2023,14:1048856.
- [22] Xi XT, Chen QB, Ma J, et al. Sestrin2 ameliorates diabetic retinopathy by regulating autophagy and ferroptosis. *J Mol Histol*, 2024,55(2):169-184.
- [23] Abdelsalam S, Zahid MA, Raïq H, et al. The association between plasma levels of Sestrin2 and risk factors of cardiovascular diseases in healthy and diabetic adults; a study of Qatar Biobank data. *Biomol Biomed*, 2025,25(7):1479-1490.
- [24] Tamme K, Acosta S, Biloslavo A, et al. Biomarkers in Prediction of Acute Mesenteric Ischaemia; a prospective multicentre study (BIPAMI study): a study protocol. *BMC Surg*, 2024,24(1):201.
- [25] Dinc G, Karahan SC, Guven S. Maternal serum SCUBE-1: a novel ischemic marker in preeclampsia. *J Pers Med*, 2024,14(11):1102.
- [26] Gnanasambandam B, Prince J, Limaye S, et al. Addressing retinal hypoxia: pathophysiology, therapeutic innovations, and future prospects. *Ther Adv Ophthalmol*, 2024,16:25158414241280187.
- [27] Satilmaz MF, Uzun F, Findik H, et al. Association of inflammatory and ischemic markers with posterior segment parameters in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *J Clin Med*, 2025,14(11):3833.
- [28] Gameil MA, Elsherbiny HA, Youssry IE, et al. Potential impact of epicardial fat thickness, pentraxin-3, and high-sensitive C-reactive protein on the risk of non-proliferative diabetic retinopathy. *J Diabetes Metab Disord*, 2023,22(1):735-742.
- [29] 李博, 刘明远, 李幸, 等. 血清 Irisin、PTX3 及 MALAT1 水平与糖尿病视网膜病变病情程度的关系及联合诊断价值. *眼科新进展*, 2024,44(6):470-475.
- [30] Nakao S, Kusuhara S, Murakami T. Anti-VEGF therapy for the long-term management of diabetic macular edema: a treat-to-target strategy based on macular morphology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024,262(12):3749-3759.
- [31] 唐会超, 李满, 王冬梅, 等. 黄斑区格栅样光凝联合雷珠单抗对糖尿病性黄斑水肿患者血清 VEGF 和 IL-6 水平影响. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2024,21(3):51-54.
- [32] Sepah YJ, Do DV, Mesquida M, et al. Aqueous humour interleukin-6 and vision outcomes with anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Eye (Lond)*, 2024,38(9):1755-1761.
- [33] 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的相关性. *国际眼科杂志*, 2025,25(3):461-464.