

# 2型糖尿病伴干眼患者血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 表达与病情严重程度的相关性

刘国英<sup>1</sup>, 侯江平<sup>2</sup>, 吴 幻<sup>1</sup>, 蒋 益<sup>1</sup>

引用: 刘国英, 侯江平, 吴幻, 等. 2型糖尿病伴干眼患者血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 表达与病情严重程度的相关性. 国际眼科杂志, 2025, 25(5): 813-818.

基金项目: 蚌埠医科大学科技项目自然科学类 (No. 2023byzd235)

作者单位:<sup>1</sup> (225400) 中国江苏省泰兴市人民医院眼科;  
<sup>2</sup> (250021) 中国山东省济南市, 山东省立医院眼科

作者简介: 刘国英, 硕士, 副主任医师, 眼科副主任, 研究方向: 干眼。

通讯作者: 刘国英. [yuegu314508@163.com](mailto:yuegu314508@163.com)

收稿日期: 2024-09-27 修回日期: 2025-03-28

## 摘要

**目的:** 探究 2 型糖尿病 (T2DM) 伴干眼 (DE) 患者血清脂质运载蛋白 2 (LCN2)、趋化因子样受体 1 (CMKLR1)、嗜酸细胞趋化因子 11 (CCL11) 表达与病情严重程度的相关性。

**方法:** 前瞻性研究。纳入 2022-05/2024-05 我院诊治的 T2DM 伴 DE 患者 97 例 194 眼为干眼组, 并根据干眼程度分为轻度组 47 例 94 眼、中度组 34 例 68 眼、重度组 16 例 32 眼; 另选取 T2DM 未伴 DE 患者 97 例 194 眼为非干眼组; 同期体检健康志愿者 97 例 194 眼为对照组。检测所有参与者血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平; Spearman 分析血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平与 T2DM 伴 DE 病情严重程度相关性; 多因素 Logistic 分析影响 T2DM 伴 DE 患者病情严重程度的因素; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平对 T2DM 患者伴中重度干眼诊断价值。

**结果:** 对照组、非干眼组、干眼组血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平依次增加 (均  $P < 0.05$ ); 轻度组、中度组、重度组干眼患者血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平依次增加 (均  $P < 0.05$ ); Spearman 相关性分析, 血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平与病情严重程度正相关 ( $r_s = 0.604, 0.591, 0.559$ , 均  $P < 0.05$ ); 逐步向前多因素 Logistic 分析表明泪液分泌试验 (S I t)、泪膜破裂时间 (BUT) 及血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平是影响 T2DM 伴 DE 患者病情严重程度的因素; ROC 曲线表明血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 联合诊断 2 型糖尿病伴干眼患者严重程度曲线下面积 (AUC) 值为 0.896, 显著大于 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 单独诊断 ( $Z = 2.925, 2.704, 3.483, P = 0.003, 0.007, < 0.001$ )。

**结论:** T2DM 伴 DE 患者血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平升高, 与干眼症状严重程度呈正相关, 三者联合对中重度 DE 诊断价值较高。

**关键词:** 2 型糖尿病; 干眼; 脂质运载蛋白 2 (LCN2); 趋化

因子样受体 1 (CMKLR1); 嗜酸细胞趋化因子 11 (CCL11); 病情程度; 相关性

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.5.22

## Correlation between the expression of serum LCN2, CMKLR1 and CCL11 and the severity of disease in patients with type 2 diabetes mellitus and dry eye

Liu Guoying<sup>1</sup>, Hou Jiangping<sup>2</sup>, Wu Huan<sup>1</sup>, Jiang Yi<sup>1</sup>

**Foundation item:** Natural Science of Science and Technology Program of Bengbu Medical University (No.2023byzd235)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Taixing People's Hospital, Taixing 225400, Jiangsu Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, Shandong Province, China

**Correspondence to:** Liu Guoying, Department of Ophthalmology, Taixing People's Hospital, Taixing 225400, Jiangsu Province, China. [yuegu314508@163.com](mailto:yuegu314508@163.com)

Received: 2024-09-27 Accepted: 2025-03-28

## Abstract

• **AIM:** To investigate the correlation between the expression of serum lipocalin 2 (LCN2), chemokine like receptor 1 (CMKLR1), and C-C motif chemokine ligand 11 (CCL11) and the severity of disease in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and dry eye (DE).

• **METHODS:** A prospective selection of 97 patients (194 eyes) diagnosed with T2DM and DE at our hospital from May 2022 to May 2024 was made as the DE group, which was further divided into mild (47 cases, 94 eyes), moderate (34 cases, 68 eyes), and severe (16 cases, 32 eyes) subgroups based on the severity of dry eye. Additionally, 97 patients (194 eyes) of T2DM without DE were selected as non-DE group, and 97 healthy volunteers (194 eyes) who underwent physical examination during the same period were chosen as control group. Serum levels of LCN2, CMKLR1, and CCL11 were measured in all participants. Spearman correlation analysis was used to assess the relationship between serum levels of LCN2, CMKLR1, and CCL11 and the severity of DE in T2DM patients; multivariate Logistic analysis was used to analyze the factors affecting the severity of T2DM patients with DE. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the

diagnostic value of serum LCN2, CMKLR1 and CCL11 levels for moderate to severe dry eye in T2DM patients.

•RESULTS: Serum levels of LCN2, CMKLR1, and CCL11 increased progressively from the control group to the non-DE group and then to the DE group (all  $P < 0.05$ ). Within the DE group, these levels also increased progressively from the mild to moderate and then to the severe subgroups (all  $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that serum levels of LCN2, CMKLR1, and CCL11 were positively correlated with the severity of disease ( $r_s = 0.604, 0.591, 0.559$ , respectively; all  $P < 0.05$ ). Stepwise forward multivariate Logistic analysis showed that Schirmer's test (S I t), tear break-up time (BUT), serum levels of LCN2, CMKLR1 and CCL11 were the factors affecting the severity of T2DM patients with DE; ROC curve analysis indicated that the combined diagnosis of serum LCN2, CMKLR1, and CCL11 for the progression of T2DM with DE to moderate-to-severe stages had an area under curve (AUC) value of 0.896, which was significantly higher than that of individual diagnoses of LCN2, CMKLR1, and CCL11 ( $Z = 2.925, 2.704, 3.483$ , respectively;  $P = 0.003, 0.007, < 0.001$ ).

•CONCLUSION: Serum LCN2, CMKLR1 and CCL11 levels are increased in T2DM patients with DE, and are positively correlated with the severity of DE. The combination of the three has a high diagnostic value for moderate to severe DE.

•KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; dry eye; lipocalin-2 (LCN2); chemokine-like receptor 1 (CMKLR1); C-C motif chemokine ligand 11 (CCL11); severity of disease; correlation

**Citation:** Liu GY, Hou JP, Wu H, et al. Correlation between the expression of serum LCN2, CMKLR1 and CCL11 and the severity of disease in patients with type 2 diabetes mellitus and dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025,25(5):813-818.

## 0 引言

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是由于胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗导致血糖长期处于高水平的慢性代谢性疾病,患者早期症状不明显,随着病情进展出现多饮多食但逐渐消瘦等典型症状,同时发生糖尿病眼病、肾病、心血管疾病等并发症风险增加<sup>[1]</sup>。干眼(dry eye, DE)是由于泪液分泌不足、蒸发过快或成分改变引起的相关眼病,患者伴有视力模糊、疼痛等症状,严重时甚至导致失明,严重影响患者工作和生活品质<sup>[2]</sup>。研究发现T2DM患者发生DE风险较高<sup>[3]</sup>。找到与T2DM伴DE患者病情严重程度相关生物标志物,是了解患者病情状况,减少病情进展风险的重要方式。脂质运载蛋白2(lipocalin 2, LCN2)是脂质运载蛋白家族分泌性蛋白,具有调控铁代谢、免疫反应、细胞增殖和分化等功能<sup>[4]</sup>。Yu等<sup>[5]</sup>研究发现睑板腺功能障碍相关DE患者泪液LCN2表达水平升高,与炎症反应增加相关。趋化因子样受体1(chemokine like receptor 1, CMKLR1)是一种G蛋白偶联受体,与免疫反应、代谢调节、炎症以及细胞迁移等多种生物学功能相关<sup>[6]</sup>。吴苏敏等<sup>[7]</sup>研究发现糖尿病视网膜病变患者血清CMKLR1表达水平增加,并且与病情程度呈

正相关。嗜酸细胞趋化因子11(C-C motif chemokine ligand 11, CCL11)是CC趋化因子家族中的一员,参与免疫细胞趋化过程<sup>[8]</sup>。Ramamoorthy等<sup>[9]</sup>研究发现配戴隐形眼镜相关性干眼患者泪液CCL11水平增加。目前,部分血清指标与T2DM患者DE严重程度研究已有报道,但未有血清指标对中重度病情诊断研究价值分析<sup>[3]</sup>,本研究中采用LCN2和CMKLR1及CCL11因子在T2DM伴DE患者相关研究鲜有报道。基于此,本研究旨在探究T2DM伴DE患者血清LCN2和CMKLR1及CCL11表达水平变化,找到三者与病情严重程度的相关性,以期评估患者病情提供重要参考。

## 1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。纳入2022-05/2024-05我院诊治的T2DM伴DE患者97例194眼为干眼组,并根据干眼程度分为轻度组47例94眼、中度组34例68眼、重度组16例32眼;另选取T2DM未伴DE患者97例194眼为非干眼组;同期体检健康志愿者97例194眼为对照组。纳入标准:(1)干眼组和非干眼患者符合T2DM诊断标准<sup>[10]</sup>;(2)患者主诉眼部干涩或非接触式泪膜破裂时间(BUT)  $< 5$  s或无麻醉状态下泪液分泌试验(S I t)  $< 5$  mm/5 min,角结膜荧光素染色(FL)呈阳性,符合DE诊断标准<sup>[11]</sup>;(3)临床资料完整;(4)对照组体检结果为健康,各项指标处于正常范围内,无任何干眼症状。排除标准:(1)并发糖尿病非酮症者;(2)3 mo内眼部疾病治疗史、角膜接触性配戴史;(3)合并恶性肿瘤、血液、精神和严重感染等疾病者;(4)肝、肾、心等重要器官严重器质性病变者。本院伦理委员会审批通过(No.LS2022055),所有参与者及家属均知情同意。

1.2 方法 所有参与者入组当日空腹采集外周静脉血5 mL,4℃、3 000 r/min离心10 min收集上清液于-80℃保存备用。采用酶联免疫吸附法检测血清LCN2和CMKLR1及CCL11表达水平,操作方法严格参照试剂盒说明书,LCN2(货号:ml062832)、CMKLR1(货号:ml037932)和CCL11(货号:ml037834)检测试剂盒均购买自上海酶联公司。

统计学分析:采用SPSS 25.0软件分析数据。符合正态分布计量资料,采用均值±标准差表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用SNK- $q$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间差异采用 $\chi^2$ 检验;采用Spearman行相关性分析;逐步向前多因素Logistic分析影响T2DM伴DE患者病情严重程度的因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清LCN2和CMKLR1及CCL11水平对T2DM患者中重度干眼诊断价值,采用 $Z$ 检验比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组参与者一般资料比较 三组参与者一般资料比较见表1。

2.2 三组参与者血清LCN2和CMKLR1及CCL11表达水平比较 三组参与者血清LCN2和CMKLR1及CCL11表达水平比较差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。与对照组相比,非干眼组和干眼组患者血清LCN2和CMKLR1及CCL11表达水平均升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );与非干眼组相比,干眼组患者血清LCN2和CMKLR1及CCL11表达水平均升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

表1 三组参与者一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女,例)	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	空腹血糖 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	糖化血红蛋白 ( $\bar{x}\pm s$ ,%)	BUT ( $\bar{x}\pm s$ ,s)	S I t ( $\bar{x}\pm s$ ,mm/5min)	角膜厚度 ( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ m)	眼压 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)
干眼组	97	50/47	65.15 $\pm$ 7.42	11.25 $\pm$ 1.88	8.32 $\pm$ 1.24	5.50 $\pm$ 1.85	5.52 $\pm$ 1.29	529.06 $\pm$ 22.46	15.44 $\pm$ 2.80
非干眼组	97	49/48	64.57 $\pm$ 7.29	9.62 $\pm$ 1.60 <sup>a</sup>	7.12 $\pm$ 1.03 <sup>a</sup>	18.96 $\pm$ 5.31 <sup>a</sup>	16.26 $\pm$ 3.68 <sup>a</sup>	533.21 $\pm$ 24.19	16.16 $\pm$ 2.97
对照组	97	49/48	64.28 $\pm$ 6.57	5.86 $\pm$ 0.95 <sup>a,c</sup>	5.11 $\pm$ 0.64 <sup>a,c</sup>	32.95 $\pm$ 10.16 <sup>a,c</sup>	18.52 $\pm$ 4.11 <sup>a,c</sup>	528.35 $\pm$ 23.49	15.76 $\pm$ 2.64
<i>F</i>		0.027	0.350	319.062	254.491	406.574	437.585	1.222	1.603
<i>P</i>		0.986	0.705	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.296	0.203

组别	例数	T2DM 病程 ( $\bar{x}\pm s$ ,a)	总胆固醇 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	三酰甘油 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	收缩压 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	舒张压 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)
干眼组	97	7.10 $\pm$ 2.29	4.99 $\pm$ 0.88	1.84 $\pm$ 0.46	1.02 $\pm$ 0.22	2.71 $\pm$ 0.36	123.37 $\pm$ 9.04	87.85 $\pm$ 7.96
非干眼组	97	5.59 $\pm$ 2.06	4.86 $\pm$ 0.86	1.76 $\pm$ 0.44	1.09 $\pm$ 0.24	2.60 $\pm$ 0.35	121.06 $\pm$ 8.84	82.26 $\pm$ 7.06 <sup>a</sup>
对照组	97	-	4.72 $\pm$ 0.76	1.29 $\pm$ 0.31 <sup>a,c</sup>	1.24 $\pm$ 0.26 <sup>a,c</sup>	2.58 $\pm$ 0.33	113.92 $\pm$ 5.93 <sup>a,c</sup>	75.62 $\pm$ 3.85 <sup>a,c</sup>
<i>t/F</i>		4.828	2.537	51.257	21.177	3.950	36.212	85.202
<i>P</i>		<0.01	0.081	<0.001	<0.001	0.020	<0.001	<0.001

注:干眼组为 T2DM 伴 DE 患者;非干眼组为 T2DM 未伴 DE 患者;对照组为同期体检健康志愿者;<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 对照组;<sup>c</sup>*P*<0.05 vs 非干眼组。

表2 三组参与者血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 表达水平比较

组别	例数	LCN2( $\mu$ g/L)	CMKLR1( $\mu$ g/L)	CCL11(ng/L)
对照组	97	4.89 $\pm$ 1.02	32.67 $\pm$ 7.24	27.53 $\pm$ 5.87
非干眼组	97	5.45 $\pm$ 1.18 <sup>a</sup>	38.41 $\pm$ 9.82 <sup>a</sup>	35.42 $\pm$ 8.94 <sup>a</sup>
干眼组	97	7.33 $\pm$ 1.54 <sup>a,c</sup>	57.32 $\pm$ 12.45 <sup>a,c</sup>	44.34 $\pm$ 11.32 <sup>a,c</sup>
<i>F</i>		98.946	159.323	84.871
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:干眼组为 T2DM 伴 DE 患者;非干眼组为 T2DM 未伴 DE 患者;对照组为同期体检健康志愿者;<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 对照组;<sup>c</sup>*P*<0.05 vs 非干眼组。

**2.3 不同严重程度干眼患者一般资料比较** 根据《中国干眼专家共识:检查和诊断》<sup>[11]</sup>临床常用于干眼诊断分级标准中症状(程度与频率)和角膜荧光素染色结果,对 97 例 194 眼 DE 组患者病情程度进行评估并分组,其中干眼状间歇出现或刺激下出现症状、无角膜荧光素染色为轻度组 47 例 94 眼,症状频繁出现或无刺激条件下持续存在、有角膜荧光素染色但治疗后可完全消失为中度组 34 例 68 眼,症状严重且持续存在、有角膜荧光素染色明显,经治疗后不能完全消失为重度组 16 例 32 眼。不同严重程度干眼患者一般资料比较,见表 3。

**2.4 不同严重程度干眼患者血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 表达水平比较** 不同严重程度干眼患者血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 表达水平比较差异均有统计学意义(*P*<0.001)。与轻度组相比,中度和重度组患者血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 表达水平均增加,差异均有统计学意义(*P*<0.05);与中度组相比,重度组患者血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 表达水平均增加,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

**2.5 血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平与病情严重程度相关性分析** Spearman 相关性分析结果表明血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平与病情严重程度均呈正相关( $r_s=0.604, 0.591, 0.559$ ,均 *P*<0.05)。

**2.6 多因素 Logistic 分析影响 T2DM 伴 DE 患者病情严重程度因素** 以 T2DM 患者伴发 DE 是否进展为中重度为因变量(是=1,否=0),以表 3、4 中差异指标为自变量进行逐步向前多因素 Logistic 分析,均采用连续变量赋值方式。分析结果表明 S I t、BUT 及血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平是影响 T2DM 伴 DE 患者病情严重程度的因素(均 *P*<0.05),见表 5。

**2.7 血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平对 DE 病情程度的诊断价值分析** 以 T2DM 患者伴发 DE 是否进展为中重度为因变量(是=1,否=0),以血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平为检验变量绘制 ROC 曲线。结果表明,血清 LCN2 水平诊断 T2DM 患者伴 DE 病情进展为中重度曲线下面积(area under the curve, AUC)值为 0.780,血清 CMKLR1 水平诊断 AUC 值为 0.791,血清 CCL11 水平诊断 AUC 值为 0.752,三者联合诊断时 AUC 值为 0.896,显著大于 LCN2( $Z=2.925, P=0.003$ )、CMKLR1( $Z=2.704, P=0.007$ )和 CCL11( $Z=3.483, P<0.001$ )单独诊断,见表 6 和图 1。

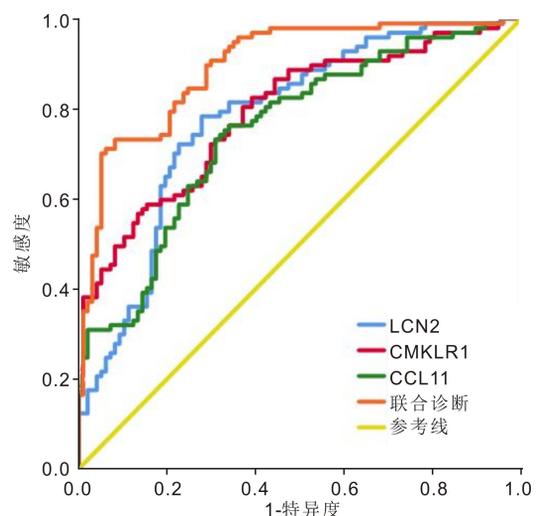


图1 血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平对 DE 病情程度的诊断价值分析。

表3 不同严重程度干眼患者一般资料比较

组别	例数 (眼数)	性别 (男/女,例)	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	空腹血糖 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	糖化血红蛋白 ( $\bar{x}\pm s$ ,%)	BUT ( $\bar{x}\pm s$ ,s)	S I t ( $\bar{x}\pm s$ ,mm/5min)	角膜厚度 ( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ m)	眼内压 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)
轻度组	47(94)	23/24	64.56 $\pm$ 7.34	11.03 $\pm$ 1.86	7.66 $\pm$ 1.12	7.76 $\pm$ 2.01	7.22 $\pm$ 1.57	531.80 $\pm$ 22.80	15.10 $\pm$ 2.72
中度组	34(68)	18/16	65.54 $\pm$ 7.46	11.34 $\pm$ 1.92	8.67 $\pm$ 1.26 <sup>a</sup>	3.79 $\pm$ 1.04 <sup>a</sup>	4.26 $\pm$ 0.92 <sup>a</sup>	527.16 $\pm$ 22.34	15.67 $\pm$ 2.81
重度组	16(32)	9/7	66.04 $\pm$ 7.45	11.72 $\pm$ 1.94	9.55 $\pm$ 1.21 <sup>a,c</sup>	2.51 $\pm$ 0.78 <sup>a,c</sup>	3.22 $\pm$ 0.72 <sup>a,c</sup>	525.04 $\pm$ 22.01	15.95 $\pm$ 2.86
<i>F</i>		0.296	0.312	0.848	17.383	98.318	86.517	0.724	0.740
<i>P</i>		0.862	0.732	0.432	<0.001	<0.001	<0.001	0.487	0.480

组别	例数 (眼数)	T2DM 病程 ( $\bar{x}\pm s$ ,a)	总胆固醇 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	三酰甘油 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	收缩压 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	舒张压 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)
轻度组	47(94)	6.86 $\pm$ 2.15	4.96 $\pm$ 0.86	1.82 $\pm$ 0.46	1.06 $\pm$ 0.23	2.65 $\pm$ 0.34	122.26 $\pm$ 8.95	86.94 $\pm$ 7.86
中度组	34(68)	7.18 $\pm$ 2.32	5.00 $\pm$ 0.88	1.85 $\pm$ 0.46	1.01 $\pm$ 0.22	2.73 $\pm$ 0.38	124.04 $\pm$ 9.06	88.59 $\pm$ 8.02
重度组	16(32)	7.62 $\pm$ 2.43	5.06 $\pm$ 0.94	1.88 $\pm$ 0.44	0.95 $\pm$ 0.20	2.82 $\pm$ 0.39	125.23 $\pm$ 9.10	88.93 $\pm$ 7.71
<i>F</i>		0.756	0.080	0.114	1.575	1.425	0.791	0.612
<i>P</i>		0.472	0.923	0.892	0.212	0.246	0.456	0.545

注:<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 轻度组;<sup>c</sup>*P*<0.05 vs 中度组。

表4 不同严重程度干眼患者血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 表达水平比较

组别	例数	LCN2( $\mu$ g/L)	CMKLR1( $\mu$ g/L)	CCL11(ng/L)	$\bar{x}\pm s$
轻度组	47	6.30 $\pm$ 1.32	46.38 $\pm$ 9.84	36.42 $\pm$ 8.41	
中度组	34	7.84 $\pm$ 1.61 <sup>a</sup>	62.42 $\pm$ 14.81 <sup>a</sup>	48.33 $\pm$ 10.75 <sup>a</sup>	
重度组	16	9.26 $\pm$ 1.96 <sup>a,c</sup>	78.61 $\pm$ 16.65 <sup>a,c</sup>	59.12 $\pm$ 13.28 <sup>a,c</sup>	
<i>F</i>		24.899	40.807	33.800	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	

注:<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 轻度组;<sup>c</sup>*P*<0.05 vs 中度组。

表5 多因素 Logistic 分析影响 T2DM 伴 DE 患者病情严重程度的因素

因素	$\beta$	<i>SE</i>	<i>Wald</i> $\chi^2$	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
S I t	-0.757	0.275	7.581	0.469	0.274-0.804	0.006
BUT	-0.839	0.281	8.922	0.432	0.249-0.749	0.003
LCN2	0.615	0.202	9.259	1.849	1.244-2.747	0.002
CMKLR1	0.725	0.214	11.466	2.064	1.357-3.140	0.001
CCL11	0.479	0.184	6.786	1.615	1.126-2.316	0.009

表6 血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平对 DE 病情程度的诊断价值分析

变量	截断值	AUC	敏感度(%)	特异度(%)	95% <i>CI</i>	约登指数
LCN2	7.252 $\mu$ g/L	0.780	78.40	72.20	0.715-0.846	0.506
CMKLR1	58.605 $\mu$ g/L	0.791	80.40	62.90	0.728-0.854	0.433
CCL11	43.498 ng/L	0.752	73.20	69.10	0.684-0.819	0.423
联合诊断	-	0.896	72.20	91.80	0.852-0.940	0.640

### 3 讨论

T2DM 发病机制复杂,涉及遗传和环境等多方面因素,研究表明肥胖、心理健康、睡眠质量、教育水平等因素增加了 T2DM 患病风险<sup>[12]</sup>。此外 T2DM 患者血糖管理不当可能诱发多种并发症如心血管、肾脏、神经及眼部疾病等,与高血糖介导细胞损伤机制如晚期糖基化终末产物形成、氧化应激增加、线粒体功能障碍以及多元醇和己糖胺途径激活有关<sup>[13]</sup>。其中 DE 是 T2DM 患者眼部并发症之一,患者由于泪液生成匮乏等原因导致眼部不适,长期患 DE 患者出现角膜损伤、视力下降等风险增加,甚至导致失明,严重影响患者生活质量<sup>[14]</sup>。研究发现,T2DM 患者眼

部血管病变及炎症反应常易导致,泪液分泌较少,质量降低,导致 DE 发生<sup>[15]</sup>。但临床尚缺乏诊断 T2DM 伴发 DE 的血清标志物,从而给 T2DM 伴发 DE 的早期诊治带来了困难,故临床需探索 T2DM 伴 DE 患者病情严重程度相关的血清生物标志物,以评估患者病情,为 DE 的治疗提供依据。本研究探究 T2DM 伴 DE 患者血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 表达水平变化,并分析三者与病情严重程度的相关性,不但具有一定的创新性,对于 T2DM 患者 DE 的发生、病情评估及治疗均具有一定的临床价值。

本研究中,对照组、非干眼组、干眼组及轻度组、中度和重度组干眼患者血清 LCN2 水平依次升高,血清 LCN2

水平均依次升高,且其表达水平和 DE 严重程度存在一定关系。LCN2 是一种分子量约为 25 kDa 的急性应激反应蛋白,属于脂运载蛋白超家族成员,具有转运甾体、脂多糖、铁和脂肪酸等亲脂小分子功能<sup>[16]</sup>。Gupta 等<sup>[17]</sup>研究证明,视网膜色素上皮细胞中的 LCN2 高表达,可结合自噬相关蛋白,维持铁的平衡,抑制自噬,并激活炎症反应,引发并加重干性年龄相关性黄斑变性。Parmar 等<sup>[18]</sup>研究发现斯特格病、视网膜色素变性和年龄相关性黄斑变性小鼠 LCN2 水平和促炎基因表达上调,与小胶质细胞活化相关,同时 LCN2 诱导人视网膜色素上皮细胞抗氧化酶血红素加氧酶 1 和超氧化物歧化酶 2 表达,抑制细胞毒性作用并保护细胞死亡,参与细胞应激时促生存过程。Zhang 等<sup>[19]</sup>发现超重/肥胖 T2DM 视网膜病变患者 LCN2 水平显著升高,LCN2 是超重/肥胖 T2DM 患者发生视网膜病变的预测因子,与本研究部分结果相似,其原因可能是 T2DM 患者发生视网膜病变与 DE 的发生存在相同的病理机制。本研究中 T2DM 伴 DE 患者 LCN2 高表达,推测其机制可能是高表达 LCN2,进而结合自噬相关蛋白形成大量复合物,抑制细胞自噬能力,激活炎症体途径,导致氧化应激的增加,引发铁死亡,最终导致 DE 发生、进展。

本研究中,对照组、非干眼组、干眼组及轻度组、中度和重度组干眼患者血清 CMKLR1 水平依次升高,提示 CMKLR1 参与到 T2DM 患者 DE 并发症的发生和发展过程。CMKLR1 是一种 G 蛋白偶联受体,由巨噬细胞、上皮细胞和脂肪细胞表达,CMKLR1 与配体 Chemerin 结合参与脂肪组织发育与代谢,其表达水平异常与肥胖和代谢综合征有关<sup>[20]</sup>。Wang 等<sup>[21]</sup>研究发现糖尿病视网膜病变患者血清 CMKLR1 表达水平升高,并且在高糖环境下加重了细胞损伤和炎症反应。吴苏敏等<sup>[7]</sup>证明糖尿病视网膜病变患者血清 CMKLR1 高表达,且血清 CMKLR1 水平和糖尿病视网膜病变严重程度存在的相关性,与本研究结果具有一定关联,推测其原因为 T2DM 视网膜病变患者视网膜存在炎症反应,炎症反应可进一步导致泪腺及局部组织损伤。本研究中 T2DM 伴 DE 患者 CMKLR1 高表达,推测可能机制是 CMKLR1 激活炎症相关 RhoA/ROCK 信号通路<sup>[22]</sup>,激活转录调节反应因子参与疾病炎症的发生过程,致使 DE 发生。

本研究中,对照组、非干眼组、干眼组及轻度组、中度和重度组干眼患者血清 CCL11 水平依次增加,提示 CCL11 在 T2DM 患者 DE 发生、进展过程中具有一定作用。CCL11 属于嗜酸细胞活化趋化因子家族,与 C-C 趋化因子受体 3 结合激活下游信号传导途径发挥免疫细胞趋化作用,参与炎症反应和疾病的发生<sup>[23]</sup>。Li 等<sup>[24]</sup>研究发现睑板腺功能障碍患者经治疗后效果与泪液 CCL11 水平下降有关。张思淼等<sup>[25]</sup>证明,高水平 CCL11 可阻碍细胞迁移,促进炎性介质进入血液,致使微血管损伤;且 CCL11 可趋化并提高相关因子活性,促进小胶质细胞激活、诱导视网膜屏障损伤,导致视网膜血管病变,致使糖尿病视网膜病变发生。且其发现血清 CCL11 在糖尿病视网膜病变患者中高表达,与本研究结果一致,其原因可能

是高水平 CCL11 导致炎性介质进入血液,损伤微血管是导致 T2DM 患者发生视网膜病变与 DE 的共同因素。本研究中 T2DM 伴 DE 患者 CCL11 高表达,推测可能机制是 CCL11 促进细胞产生活性氧,增加 DNA 损伤反应,并激活 p-TP53 和 γH2AX 表达,促进细胞衰老和炎症细胞因子 IL-6 和 IL-8 分泌增加,促使炎症反应加剧,最终导致疾病的发生<sup>[8]</sup>。

本研究中,Spearman 相关性分析结果表明血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 水平与 DE 病情严重程度呈正相关,提示血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 高水平与 DE 病情进展风险增加相关;多因素 Logistic 分析结果表明 S I t、BUT、LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 是影响 T2DM 患者伴 DE 严重程度的因素,提示上述指标作为临床评估和诊断 T2DM 患者 DE 严重程度重要参考,有助于早期识别并干预 DE,改善患者生活质量;ROC 曲线表明血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 联合诊断 DE 病情程度进展为中重度 AUC 值为 0.896,显著大于单独诊断,提示采用三者联合检测血清指标显著提高诊断准确性,有助于更早期、更准确地识别 T2DM 患者中 DE 中重度进展,为临床干预提供有力依据。

综上所述,2 型糖尿病伴 DE 患者血清 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 表达水平升高,与 DE 症状病情严重程度呈正相关,三者联合对中重度 DE 诊断价值较高。但本研究基于现有研究对象观察得出,纳入数据量存在样本数较少、个体差异大等不足;此外本研究机制主要建立在糖尿病视网膜病变基础之上,且部分机制主要为推测,未能深入研究 LCN2 和 CMKLR1 及 CCL11 参与 DE 发生机制;同时研究结果未引入外部数据进行验证,将在后续研究中进一步完善。

**利益冲突声明:** 本文不存在利益冲突

**作者贡献声明:** 刘国英论文选题与修改、初稿撰写、论文修改;侯江平、吴幻文献检索、数据分析和实验操作;蒋益选题指导。所有作者阅读并同意最终的文本。

**参考文献**

- [1] Ahmad E, Lim S, Lamptey R, et al. Type 2 diabetes. *Lancet*, 2022,400(10365):1803-1820.
- [2] Khan SI, Kumar A, Panda PK, et al. Xerophthalmia with secondary malabsorption syndrome in a young lady. *J Family Med Prim Care*, 2021, 10(9):3515-3518.
- [3] 王士云,张娟,高霞,等. 血清 IL-1β、FABP4、STRA6 与 2 型糖尿病合并干眼症的关系研究. *现代生物医学进展*, 2024, 24(6): 1086-1090,1113.
- [4] Jaber SA, Cohen A, D'Souza C, et al. Lipocalin-2: Structure, function, distribution and role in metabolic disorders. *Biomedicine Pharmacother*, 2021,142:112002.
- [5] Yu HZ, Zeng WZ, Zhao GZ, et al. Response of tear cytokines following intense pulsed light combined with meibomian gland expression for treating meibomian gland dysfunction - related dry eye. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022,13:973962.
- [6] Dander E, Vinci P, Vetrano S, et al. The chemerin/CMKLR1 axis regulates intestinal graft - versus - host disease. *JCI Insight*, 2023, 8(5):e154440.

- [7] 吴苏敏,周欣,王丽波.血清CMKLR1、FSTL1水平与糖尿病视网膜病变严重程度相关性.河北医科大学学报,2023,44(2):189-193,213.
- [8] Lavandoski P, Pierdonú V, Maurmann RM, et al. Eotaxin-1/CCL11 promotes cellular senescence in human-derived fibroblasts through pro-oxidant and pro-inflammatory pathways. *Front Immunol*, 2023,14:1243537.
- [9] Ramamoorthy P, Khanal S, J Nichols J. Inflammatory proteins associated with contact lens-related dry eye. *Cont Lens Anterior Eye*, 2022,45(3):101442.
- [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] 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组,中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组.中国干眼专家共识:检查和诊断(2020年).中华眼科杂志,2020,56(10):741-747.
- [12] Yuan S, Larsson SC. An atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomisation study. *Diabetologia*, 2020,63(11):2359-2371.
- [13] Eid S, Sas KM, Abcouwer SF, et al. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia*, 2019,62(9):1539-1549.
- [14] Song AL, Mousa HM, Soifer M, et al. Recognizing vitamin A deficiency: special considerations in low-prevalence areas. *Curr Opin Pediatr*, 2022,34(2):241-247.
- [15] 李曼,廖周鹏,韩双.2型糖尿病合并干眼症患者糖化血红蛋白、糖化血清蛋白表达水平及检测价值.临床军医杂志,2024,52(8):857-860.
- [16] Su H, Guo H, Qiu X, et al. Lipocalin 2 regulates mitochondrial phospholipidome remodeling, dynamics, and function in brown adipose tissue in male mice. *Nat Commun*, 2023,14(1):8231-8250.
- [17] Gupta U, Ghosh S, Wallace CT, et al. Increased LCN2 (lipocalin 2) in the RPE decreases autophagy and activates inflammasome-ferroptosis processes in a mouse model of dry AMD. *Autophagy*, 2023,19(1):92-111.
- [18] Parmar T, Parmar VM, Perusek L, et al. Lipocalin 2 plays an important role in regulating inflammation in retinal degeneration. *J Immunol*, 2018,200(9):3128-3141.
- [19] Zhang YJ, Song XJ, Qi TY, et al. Association between lipocalin-2 levels and diabetic retinopathy in patients with overweight/obese type 2 diabetes mellitus. *Ir J Med Sci*, 2023,192(6):2785-2792.
- [20] Wang DZ, Mahmud I, Thakur VS, et al. GPR1 and CMKLR1 control lipid metabolism to support the development of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 2024,84(13):2141-2154.
- [21] Wang LH, Zhang Y, Guo YN, et al. Chemerin/CMKLR1 axis promotes the progression of proliferative diabetic retinopathy. *Int J Endocrinol*, 2021,2021:4468625.
- [22] Sun XJ, Guo Y. Chemerin enhances migration and invasion of OC cells via CMKLR1/RhoA/ROCK-mediated EMT. *Int J Endocrinol*, 2024,2024:7957018.
- [23] Polosukhina D, Singh K, Asim M, et al. CCL11 exacerbates colitis and inflammation-associated colon tumorigenesis. *Oncogene*, 2021,40(47):6540-6546.
- [24] Li Q, Liu JX, Liu C, et al. Effects of intense pulsed light treatment on tear cytokines and clinical outcomes in meibomian gland dysfunction. *PLoS One*, 2021,16(8):e0256533.
- [25] 张思淼,刘立春.血清CCL11、sIL-2R与糖尿病视网膜病变患者微血管损伤的关系.临床误诊误治,2023,36(10):91-95.