

# 血清 CEA、NSE、CA199、CA153、CA125 对 2 型糖尿病视网膜病变的预测价值

高照华, 火焱, 王昭玲, 胡浩, 王勃, 孙进, 裴颖, 刘媛媛, 周婷婷, 尹雯雯, 蔡若男\*

(徐州市第一人民医院内分泌科, 江苏 徐州 221000)

**摘要:目的** 探讨肿瘤标志物如癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 153(CA153)、糖类抗原 125(CA125)在 2 型糖尿病视网膜病变(DR)患者中的预测价值。**方法** 收集徐州市第一人民医院 2019 年 1 月—2019 年 12 月住院的 2 型糖尿病(T2DM)患者 306 例,分为糖尿病合并视网膜病变组(DR 组,  $n=134$ )和未合并视网膜病变组(NDR 组,  $n=172$ )。比较 2 组血清肿瘤标志物及病程、年龄、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、C 肽、尿微量白蛋白/肌酐(ALB/SCr)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)等水平。Spearman 法分析 DR 患者血清肿瘤标志物与一般资料的相关性, Logistic 多元回归法分析 DR 的危险因素, 绘制 ROC 曲线。**结果** DR 组患者年龄、病程、CEA、NSE、CA199、CA153、CA125、ALB/SCr、胱抑素 C(Cys-C)、尿素氮(BUN)、HbA1c 均明显高于 NDR 组( $P<0.05$ ), C 肽、肾小球滤过率(GFR)明显低于 NDR 组( $P<0.05$ )。DR 患者 CEA、CA199 与 HbA1c 呈正相关, NSE 与 TC、低密度脂蛋白(LDL-C)呈正相关, CA125 与 ALB/SCr、高密度脂蛋白(HDL-C)呈正相关( $P<0.05$ )。不同病程( $>10$  年、 $1\sim10$  年、 $<1$  年)DR 患者 CEA、NSE、CA199、CA153、CA125 水平的差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 不同年龄( $>60$  岁、 $40\sim60$  岁、 $<40$  岁)DR 患者 CEA、NSE、CA199、CA153 水平的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。T2DM 病程、ALB/SCr、NSE、CA199、CA125 为 DR 的危险因素( $P<0.05$ ,  $OR>1$ )。DR 患者 CEA、NSE、CA199、CA153、CA125 诊断曲线下面积(AUC)分别为 0.669、0.798、0.674、0.687、0.669( $P<0.05$ ), 其中 NSE 对应曲线下面积最大, 阈值为 11.745, 敏感度为 82.8%, 特异度为 67.4%。**结论** 血清 NSE、CA199、CA125 均为 DR 的危险因素, CEA、NSE、CA199、CA153、CA125 对诊断 DR 有一定的预测价值, 尤其 NSE 诊断 DR 的价值最高。

**关键词:** 2 型糖尿病视网膜病变; 神经元特异性烯醇化酶; 糖类抗原 199; 糖类抗原 125; 预测价值

**中图分类号:** R587.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3882(2022)03-0181-08

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3882.2022.03.005

## Predictive values of serum CEA, NSE, CA199, CA153 and CA125 in type 2 diabetic retinopathy

GAO Zhaohua, HUO Yan, WANG Zhaoling, HU Hao, WANG Bo, SUN Jin, PEI Ying,

LIU Yuanyuan, ZHOU Tingting, YIN Wenwen, CAI Ruonan\*

(Department of Endocrinology, Xuzhou First People's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the predictive values of carcinoembryonic antigen (CEA), neuron specific enolase (NSE), carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 153 (CA153) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in patients with type 2 diabetic retinopathy (DR). **Methods** A total of 306 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who were admitted in Xuzhou First People's Hospital from January 2019 to December 2019 were enrolled. They were divided into two groups; a diabetic retinopathy (DR) group ( $n=134$ ) and a non-DR (NDR) group ( $n=172$ ). Both groups were compared for the levels of serum tumor markers, and disease duration, age, fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), C peptides, urine microalbumin/serum creatinine (ALB/Scr), triglyceride (TG) and total cholesterol (TC). Spearman analysis was employed to analyze the correlation between serum tumor markers and clinical characteristics. The logistic multiple regression was implemented to analyze the risk factors of DR. A receiver operator characteristic (ROC) curve was constructed. **Results** Patients in the DR group showed remarkable increases in age, disease duration, CEA, NSE,

CA199, CA153, CA125, ALB/SCr, Cystatin C (Cys-C), blood urea nitrogen (BUN) and HbA1c, and decreases in C peptides and glomerular filtration rate (GFR), compared with the NDR group ( $P < 0.05$ ). For DR patients, CEA and CA199 were positively correlated with HbA1c, NSE was positively correlated with TC and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and CA125 was positively correlated with ALB/SCr and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ( $P < 0.05$ ). The levels of CEA, NSE, CA199, CA153, and CA125 were significantly different in DR patients with different duration of disease ( $> 10$  year, 1—10 years, and  $< 1$  year) ( $P < 0.05$ ), as well as in DR patients at different ages ( $> 60$  year, 40—60 years, and  $< 40$  year) ( $P < 0.05$ ). The duration of disease, ALB/SCr, NSE, CA199 and CA125 were the risk factors for DR ( $P < 0.05$ ,  $OR > 1$ ). The AUC of CEA, NSE, CA199, CA153 and CA125 in DR patients were 0.669, 0.798, 0.674, 0.687 and 0.669, respectively ( $P < 0.05$ ). The AUC of NSE was higher than other, with a cutoff value of 11.745, a sensitivity of 82.8% and a specificity of 67.4%. **Conclusions** Serum NSE, CA199 and CA125 are the risk factors of DR. CEA, NSE, CA199, CA153 and CA125 have certain diagnostic value for DR, especially NSE with an optimal value.

**Key words:** type 2 diabetic retinopathy; neuron specific enolase; carbohydrate antigen 199; carbohydrate antigen 125; predictive value

国际糖尿病联盟调查显示,全世界成年人中患糖尿病患者高达 4.51 亿,预计到 2045 年将增加至 6.93 亿<sup>[1]</sup>。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者最为严重的并发症之一,是造成 30~70 岁人群致盲的第一原因<sup>[2]</sup>。目前临床主要通过眼底血管荧光造影、眼底照相等检查确诊视网膜病变,尚缺乏简便、有效的生化指标用于筛查 DR。

研究发现 T2DM 患者血清肿瘤标记物、恶性肿瘤发生率均有不同程度升高<sup>[3]</sup>。Gul 等<sup>[4]</sup>研究显示,胰岛素缺乏可导致胰腺外分泌功能受损,并通过胰腺导管释放糖类抗原 199(CA199),且 T2DM 患者血清 CA199 水平与糖尿病微血管病变相关。国内研究显示,T2DM 患者血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、CA199 较健康对照组升高,同时发现糖尿病伴多并发症患者 CA125 显著升高<sup>[5]</sup>。Monteiro 等<sup>[6]</sup>研究显示,T2DM 伴并发症患者通过高血糖、代谢紊乱等一系列机制,使细胞表型由成熟型转化为胚胎型,导致 CA125 分泌增加。多项研究发现,糖尿病周围神经病变及认知功能障碍患者血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平显著升高<sup>[7-8]</sup>。DR 是一种血管神经病变,早期出现微血管病变时即有神经退行性变。Li 等<sup>[9]</sup>研究发现,NSE 是 DR 的独立危险因素。

临床工作中我们发现,部分糖尿病患者血清肿瘤标记物轻度升高,但并未合并恶性肿瘤。因此,我们推测肿瘤标记物检测可能与糖尿病并发症有一定相关性。本研究旨在探讨 T2DM 合并 DR 患者血清 CEA、CA125、CA199、糖类抗原 153(CA153)、NSE 水平的变化及各项指标对 DR 的预测价值,为

DR 的早期诊断提供新的血清学标记物。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 1 月—2019 年 12 月徐州市第一人民医院内分泌科收治的 T2DM 患者 306 例,其中,男性 179 例,女性 127 例;年龄 26~88 岁,平均(59.1±6.20)岁;糖尿病病程 0.1~30 年,平均(13.1±1.12)年。根据视网膜病变情况分为 2 组:糖尿病合并视网膜病变组(DR 组,  $n = 134$ )和未合并视网膜病变组(NDR 组,  $n = 172$ )。本研究经医院伦理委员会批准,审批号:xyy11[2021]062 号,研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 T2DM 诊断参考 WHO 标准<sup>[10]</sup>:典型糖尿病症状加上随机血糖(RBG)  $\geq 11.1$  mmol/L,或空腹血糖(FPG)  $\geq 7.0$  mmol/L,或葡萄糖负荷后 2 h 血糖  $\geq 11.1$  mmol/L。根据中华医学会眼科学会眼底病学组制定的 DR 诊断标准<sup>[11]</sup>,符合下列任意一条即可诊断:①早期散瞳眼底镜检查视网膜后极部片状出血,部分可见白色至黄白色渗出液体,患者视力减弱明显;②眼底造影发现视网膜病变;③眼底荧光血管造影显示微血管瘤增多,视网膜周围出现毛细血管扩张,通透性增强情况明显。

1.1.2 排除标准 ①糖尿病酮症酸中毒或非酮症性高渗状态;②患者心、肝、肾功能严重异常;③患者处于急、慢性炎症期,身体处于应激状态;④合并恶性或良性肿瘤疾病,以及随访期间发生恶性或良性肿瘤;⑤患有精神类疾病者与长期服用相关药物者;⑥继发性糖尿病,妊娠期糖尿病;⑦患有自身免疫性疾病与应用糖皮质激素影响人体糖代谢者。

1.2 观察指标及检测方法

1.2.1 肿瘤标志物检测方法 研究对象禁食 8~12 h,于次日清晨空腹抽取静脉血,离心分离血清检测。采用瑞士罗氏公司全自动生化免疫分析仪及电化学发光法测定肿瘤标志物 CA199、CEA、CA153、CA125、NSE。

1.2.2 其他实验室指标 抽取入选者空腹静脉血,常规离心后获得血清,糖化血红蛋白(HbA1c)采用博乐公司糖化血红蛋白仪检测;FPG、甘油三酯(TG)等生化指标采用西门子全自动生化分析仪检测;收集患者清晨空腹状态下尿液送检,采用全自动尿液分析仪检测尿微量白蛋白/肌酐(ALB/SCr)水平。

1.3 研究方法 观察并比较 2 组患者 CEA、CA199、CA125、CA153、NSE 水平,一般资料如病程、性别、年龄及 FPG、HbA1c、ALB/SCr、TG 等实验室指标的水平。对 DR 组上述两类指标进行相关性分析,并对患者肿瘤标志物和一般资料、实验室指标进行单因素分析,分析导致 DR 的危险因素。分析肿瘤标志物中各项指标对 DR 的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 26.0 进行统计学分

析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,2 组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的采用中位数表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,进一步采用 Nemenyi 法进行两两比较。计数资料采用百分比表示并进行  $\chi^2$  检验。采用 Spearman 相关分析各指标间的相关性。采用 Logistic 回归分析筛选影响 DR 的危险因素。采用 ROC 曲线分析各肿瘤指标诊断 DR 的价值。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组患者一般资料和实验室指标比较 DR 组年龄、病程、CEA、NSE、CA199、CA153、CA125、ALB/SCr、胱抑素 C(Cys-C)、尿素氮(BUN)、HbA1c 均明显高于 NDR 组,C 肽、肾小球滤过率(GFR)显著低于 NDR 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2 组患者性别、FPG、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、TG、总胆固醇(TC)、尿酸(UA)比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组患者一般资料和实验室指标的比较

因素	NDR 组( $n=172$ )	DR 组( $n=134$ )	$t/\chi^2/Z$	<i>P</i>
性别(男/女)	100/72	79/55	0.021	0.886
年龄(岁)	55.60±12.22	62.60±12.61	4.903	<0.001
病程(年)	3.00(0.50,8.00)	13.00(10.00,20.00)	11.040	<0.001
ALB/SCr(mg/g)	24.89(12.96,50.32)	78.92(49.77,138.56)	-9.595	<0.001
CEA(ng/L)	2 420(1 570,3 120)	3 210(2 230,4 840)	-5.069	<0.001
NSE(ng/L)	9 640(4 260,13 170)	14 020(12 210,15 780)	-8.932	<0.001
CA199(U/L)	13 270(7 420,20 680)	20 190(1 259,25 640)	-5.229	<0.001
CA153(U/L)	9 530(6 330,15 600)	15 550(9 240,22 460)	-5.617	<0.001
CA125(U/L)	9 870(7 320,14 560)	14 700(8 710,26 770)	-5.068	<0.001
0C 肽(ng/L)	2 910(2 150,4 070)	2 510(1 440,3 540)	-2.790	0.005
1 h C 肽(ng/L)	4 920(3 450,6 780)	3 770(2 640,5 340)	-4.024	<0.001
2 h C 肽(ng/L)	6 630(4 650,9 150)	4 940(38 310)	-3.267	0.001
LDL-C(mmol/L)	3.20±0.89	3.17±0.93	0.295	0.768
HDL-C(mmol/L)	1.29(1.03,1.54)	1.34(1.05,1.6)	-1.030	0.303
Cys-C(mg/L)	0.7(0.57,0.87)	0.78(0.63,0.99)	-2.662	0.008
UA( $\mu$ mol/l)	287(245.25,362.75)	292(235,353.75)	-0.100	0.921
BUN(mmol/L)	5.4(4.5,6.5)	6.1(4.98,7.53)	-3.762	<0.001
TC(mmol/L)	1.79(1.17,2.67)	1.66(1.01,2.67)	-1.540	0.124

续表 1

因素	NDR 组 (n=172)	DR 组 (n=134)	t/χ <sup>2</sup> /Z	P
FPG(mmol/L)	8.3(6.6,11.25)	8.4(6.6,12.33)	-1.115	0.265
GFR(ml/min)	131.12(114.38,152.27)	118.38(87.77,148.12)	-3.910	<0.001
TG(mmol/L)	5.01(4.28,5.68)	4.91(4.16,5.84)	-0.184	0.854
HbA1c(%)	8.25(6.6,10.38)	8.7(7.5,10.8)	-2.387	0.017

2.2 Logistic 回归分析 DR 的危险因素 以患者是否合并视网膜病变为因变量,以单因素分析有统计学意义的指标为自变量(年龄、病程、ALB/SCr、CEA、NSE、CA199、CA153、CA125、C 肽、Cys-C、

BUN、HbA1c、GFR)进行 Logistic 回归分析,结果显示病程、ALB/SCr、NSE、CA199、CA125 有统计学意义(P<0.05),均为 DR 的独立危险因素(OR >1)。见表 2。

表 2 Logistic 回归分析 DR 的危险因素

因素	B	SE	Waldχ <sup>2</sup>	P	OR(95% CI)
病程(年)	0.168	0.030	32.165	<0.001	1.183(1.116~1.254)
ALB/SCr(mg/g)	0.004	0.001	7.088	0.008	1.004(1.001~1.007)
NSE(ng/L)	247	53	22.061	<0.001	1.281(1.155~1.420)
CA199(U/L)	21	8	6.416	0.011	1.021(1.005~1.037)
CA125(U/L)	51	20	6.794	0.009	1.053(1.013~1.094)

2.3 DR 组患者肿瘤标志物与临床指标的相关性 分析 见表 3。

表 3 DR 组患者肿瘤标志物与临床指标的相关性分析(n=134)

指标	CEA		NSE		CA199		CA153		CA125	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
FBG	0.040	0.646	0.027	0.754	0.098	0.259	-0.043	0.624	-0.099	0.257
HbA1c	0.192	0.026	-0.031	0.723	0.225	0.009	0.014	0.869	-0.008	0.929
0 h C 肽	-0.096	0.271	-0.016	0.850	-0.101	0.248	-0.056	0.524	-0.120	0.167
1 h C 肽	-0.134	0.123	-0.091	0.294	-0.166	0.056	-0.086	0.321	-0.105	0.227
2 h C 肽	-0.165	0.056	-0.109	0.209	-0.187	0.030	-0.063	0.467	-0.079	0.363
ALB/SCr	0.099	0.256	0.008	0.927	0.121	0.163	0.097	0.264	0.170	0.049
TG	-0.104	0.233	-0.037	0.667	0.009	0.922	-0.012	0.895	-0.074	0.399
TC	0.067	0.439	0.178	0.040	0.128	0.140	0.061	0.481	-0.072	0.410
LDL-C	0.068	0.436	0.263	0.002	0.148	0.087	0.026	0.764	-0.049	0.575
UA	-0.048	0.578	0.048	0.584	-0.088	0.312	-0.153	0.077	-0.169	0.052
Cys-C	0.042	0.630	0.048	0.580	0.075	0.388	0.027	0.756	0.057	0.515
HDL-C	0.117	0.179	0.050	0.565	0.058	0.507	0.099	0.257	0.170	0.049
BUN	0.052	0.553	0.015	0.864	-0.013	0.879	0.005	0.959	0.103	0.235
GFR	-0.005	0.955	-0.118	0.176	-0.027	0.757	-0.056	0.519	-0.103	0.237

经 Spearman 相关性分析,结果显示 CEA、CA199 与 HbA1c 呈正相关,NSE 与 TC、LDL-C 呈正相关,CA199 与 2 h C 肽呈负相关,CA125 与 ALB/SCr、HDL-C 呈正相关,其余各指标间的相关性均无统计学意义。

2.4 DR 组患者不同病程组间肿瘤标志物水平的比较 DR 组根据病程分为 3 组(<1 年、1~10 年、>10 年),各组人数所占比例经  $\chi^2$  检验,差异有统

计学意义。各组肿瘤标志物水平经 Kruskal-Wallis *H* 检验,结果显示 CEA、NSE、CA199、CA153、CA125 水平差异有统计学意义,进一步用 Nemenyi 法行两两比较显示,病程>10 年患者 CEA、NSE、CA199、CA153、CA125 水平明显高于病程<1 年、1~10 年的患者,病程 1~10 年组 NSE 水平明显高于病程<1 年患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 DR 组患者不同病程组间肿瘤标志物水平的比较

指标	病程			$\chi^2$	<i>P</i>
	<1 年( <i>n</i> =3)	1~10 年( <i>n</i> =28)	>10 年( <i>n</i> =103)		
CEA(ng/L)	1 970(1 250,2 760)	2 500(1 700,3 100)	3 250(2 340,5 050) <sup>ab</sup>	40.599	<0.001
NSE(ng/L)	5 320(2 120,1 174)	11 430(6 790,13 960) <sup>a</sup>	13 760(11 590,15 810) <sup>ab</sup>	61.229	<0.001
CA199(U/L)	10 680(4 180,19 330)	13 930(8 860,20 400)	20 340(12 350,25 950) <sup>ab</sup>	27.153	<0.001
CA153(U/L)	7 600(4 440,12 820)	9 680(6 580,16 290)	15 550(9 090,21 780) <sup>ab</sup>	34.705	<0.001
CA125(U/L)	9 600(5 800,12 100)	10 160(7 600,17 870)	13 750(8 420,26 390) <sup>ab</sup>	20.429	<0.001

与<1 年组比较:<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 1~10 年组比较:<sup>b</sup> $P<0.05$

2.5 DR 组患者不同年龄组间肿瘤标志物水平的比较 DR 组根据年龄分为 3 组(<40 岁、40~60 岁、>60 岁),>60 岁组人数明显高于<40 岁、40~60 岁组,差异有统计学意义。>60 岁组 CEA、

NSE、CA199、CA153 水平明显高于<40 岁组,NSE 水平明显高于 40~60 岁组,40~60 岁组 CEA 水平明显高于<40 岁组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 5。

表 5 DR 组患者不同年龄组间肿瘤标志物水平的比较

指标	年龄			$\chi^2$	<i>P</i>
	<40 岁( <i>n</i> =4)	40~60 岁( <i>n</i> =48)	>60 岁( <i>n</i> =82)		
CEA(ng/L)	1 940(1 090,2 770)	2 580(1 760,3 680) <sup>a</sup>	2 810(2 030,4 670) <sup>a</sup>	14.489	0.001
NSE(ng/L)	9 010(2 560,14 000)	11 920(6 740,14 350)	12 460(10 520,14 980) <sup>ab</sup>	11.091	0.004
CA199(U/L)	10 500(3 320,18 900)	15 000(9 840,21 430)	17 440(10 060,25 480) <sup>a</sup>	8.214	0.016
CA153(U/L)	7 530(4 830,11 230)	11 790(7 050,17 570)	12 170(7 420,20 070) <sup>a</sup>	8.463	0.015
CA125(U/L)	10 400(8 400,13 900)	11 060(7 740,18 640)	11400(7 810,24 440)	1.706	0.426

与<40 岁年龄组比较:<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 40~60 岁年龄组比较:<sup>b</sup> $P<0.05$

2.6 各肿瘤指标诊断 DR 的 ROC 曲线分析 由 ROC 曲线可知,CEA、NSE、CA199、CA153、CA125 诊断 DR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.669、0.798、0.674、0.687、0.669,有统计学意义( $P<$

0.05)。其中 NSE 对应曲线下面积最大,提示该指标诊断 DR 的价值最高,阈值为 11.745,敏感度为 82.8%,特异度为 67.4%。见表 6、图 1。

表 6 各肿瘤指标诊断 DR 的 ROC 曲线参数值

参数	CEA	NSE	CA199	CA153	CA125
AUC	0.669	0.798	0.674	0.687	0.669
95% CI	(0.608~0.730)	(0.749~0.847)	(0.614~0.734)	(0.627~0.747)	(0.607~0.731)
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
阈值	3.205	11.745	16.835	14.435	20.49
敏感度(%)	50.0	82.8	64.9	55.2	42.5
特异度(%)	77.9	67.4	68.0	73.8	89.5

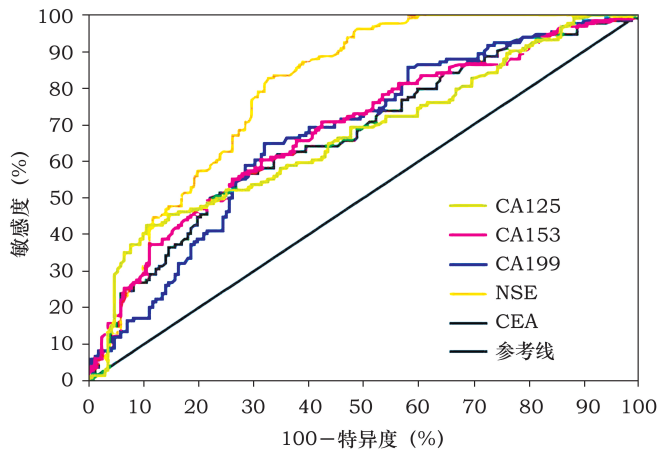


图 1 各肿瘤指标诊断 DR 的 ROC 曲线

### 3 讨论

血清 CEA、NSE、CA199、CA153、CA125 作为常见的肿瘤标志物,已广泛用于临床恶性肿瘤的筛查,但特异度并不高,某些良性的慢性疾病也会导致肿瘤指标不同程度的升高,糖尿病就是其中之一。国内外多项研究显示,T2DM 引起肿瘤标志物增高,与持续的高血糖状态、高胰岛素血症、慢性炎症反应等病理特征相关。高血糖状态可诱导细胞突变,促进肿瘤细胞增殖,增强肿瘤细胞侵袭和转移能力及重建肿瘤相关信号通路等;高血糖状态可通过诱导血液循环中的胰岛素/胰岛素样生长因子 I (IGF- I) 和炎性细胞因子的产生而影响肿瘤细胞的生长<sup>[12-14]</sup>。高胰岛素对肿瘤发生的影响机制:胰岛素与表达于肿瘤细胞上的胰岛素 A 型受体结合后,促进肿瘤细胞的有丝分裂,加快肿瘤细胞的增殖;高浓度的胰岛素可刺激肝脏增加 IGF- I 的合成;肝脏合成的胰岛素样生长因子结合蛋白 1 和 2 减少,而增加了循环中有生物活性 IGF- I 的水平,当 IGF- I 与肿瘤细胞上的 IGF- I 受体结合后,可促

进肿瘤细胞的生长<sup>[14-15]</sup>。

DR 是糖尿病患者血糖控制不佳及糖尿病后期常见的慢性并发症之一,是成年人低视力和致盲的主要原因,一旦发生难以逆转<sup>[16-17]</sup>。因此探究简便、有效的 DR 血清学检测指标,早诊断、早治疗是防止该病的重要手段。

本研究发现 DR 组患者年龄、病程、CEA、NSE、CA199、CA153、CA125、ALB/SCr、Cys-C、BUN、HbA1c 较 NDR 组显著升高,而 C 肽、GFR 明显降低。其中病程、ALB/SCr、NSE、CA199、CA125 为 DR 的独立危险因素,与此前研究<sup>[18-20]</sup>结果基本一致。另外,本研究结果提示 CEA、CA199 与 HbA1c 呈正相关,NSE 与 TC、LDL-C 呈正相关,CA125 与 ALB/SCr、HDL-C 呈正相关。随病程延长,DR 患者血清 CEA、NSE、CA199、CA153、CA125 水平明显升高;随年龄增大,CEA、NSE、CA199、CA153 水平明显升高。

研究发现 T2DM 患者血糖水平升高会影响谷氨酰胺果糖-6-磷酸酰胺转移酶代谢,导致己糖胺生物合成途径活性增加,加快肿瘤细胞增殖、侵袭以及

肿瘤的进展,从而引起 CEA 水平增高<sup>[21-22]</sup>。一项横断面研究发现 T2DM 患者 CEA 水平升高与 HbA1c、FPG 呈正相关,与本研究结果 DR 患者 CEA 水平显著升高,且与 HbA1c 呈正相关一致<sup>[23]</sup>。

CA125 常用于卵巢癌的筛查,但在某些良性慢性疾病中也会增高<sup>[24]</sup>。慢性肾病患者的 GFR 低影响 CA125 的代谢,可能与糖尿病肾病(DKD)患者血清中 CA125 水平增高有关<sup>[25]</sup>。ALB/SCr 是诊断及评价 DKD 的重要指标,而 DR 与 DKD 均为糖尿病慢性微血管并发症,两者发病机制密切相关。本研究显示 DR 患者血清 CA125 水平明显升高,且与 ALB/SCr 成正相关,与此前研究<sup>[25]</sup>结果基本一致。

CA199 常用于胰腺癌的诊断和预后评价,但也会在胰腺炎、肝炎和胆管炎等良性疾病中出现不同程度的增高<sup>[26]</sup>。DR 患者血清 CA199 水平增高可能与胰腺组织功能损伤有关。DR 进展过程中,胰岛细胞不断被脂肪细胞和结缔组织取代,导致胰岛内大量淀粉样物质发生玻璃样变,胰岛细胞变性坏死,而在高血糖状态下可能进一步加重,致使有核细胞内的 CA199 释放入血,血清中 CA199 显著增高<sup>[27]</sup>。本研究中也发现 CA199 和 HbA1c 呈正相关,这说明血糖水平增高或控制不理想可能会通过加重胰岛组织的破坏和细胞坏死引起血清中 CA199 增高。

徐媛媛等<sup>[28]</sup>研究指出,CA153 是糖尿病慢性微血管病变的独立危险因素之一。因此,临床中对于 CA153 升高的 T2DM 患者需行视网膜病变的进一步筛查。NSE 是一种糖酵解代谢酶,主要位于神经元细胞质和神经内分泌细胞中,在神经细胞受损后释放入血,具有高度的神经特异性。DR 是一种血管神经病变,Li 等<sup>[29]</sup>研究发现,血清 NSE 是 DR 的独立危险因素,与本研究结果一致。本研究还发现,血清 CEA、NSE、CA199、CA153、CA125 对诊断 DR 有一定的价值,其中 NSE 对诊断 DR 的价值最高,阈值为 11.745,敏感度为 82.8%,特异度为 67.4%。

本研究结果提示,T2DM 患者年龄、病程、ALB/SCr、Cys-C、BUN、HbA1c 均是 DR 的独立危险因素,与此前研究结果<sup>[30-31]</sup>基本一致。同时,DR 患者随着年龄增大、病程延长,肿瘤标志物有不同程度的升高。综上所述,DR 患者发生恶性肿瘤的风险增加,因此对 DR 患者行肿瘤标志物的筛查尤为重要。但 DR 患者血清肿瘤标志物(CEA、NSE、

CA199、CA153、CA125)轻度增高时,并不代表是罹患肿瘤,在临床工作中应综合考虑各因素的影响并动态观察,避免误诊和漏诊。T2DM 患者进行严格的血糖控制,可降低恶性肿瘤和 DR 的发生风险,具有一定的公共卫生意义。

#### 参考文献:

- [1] Krause J, Gulshan V, Rahimy E, et al. Grader variability and the importance of reference standards for evaluating machine learning models for diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(8):1264-1272.
- [2] 魏文文,杨秀芬,顾虹,等.北京德胜社区 2 型糖尿病人群中糖尿病视网膜病变与糖尿病周围神经病变的相关性研究[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(7):509-513.
- [3] Liao KF, Lai SW, Li CI, et al. Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study in Taiwan[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(4):709-713.
- [4] Gul K, Nas S, Ozdemir D, et al. CA 19-9 level in patients with type 2 diabetes mellitus and its relation to the metabolic control and microvascular complications[J]. *Am J Med Sci*, 2011, 341(1):28-32.
- [5] 谢晓英,钟日辉,刘晓强,等.糖尿病患者血清肿瘤标志物水平及其与并发症的关系[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(7):1005-1007.
- [6] Monteiro S, Franco F, Costa S, et al. Prognostic value of CA125 in advanced heart failure patients[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 140(1):115-118.
- [7] 冯悦,张真稳,朱妍.糖尿病视网膜病变患者血清 NSE 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2017, 57(14):61-62.
- [8] Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: a prospective observational study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, 33(9):681-689.
- [9] Li J, Yan M, Zhang Y, et al. Serum neuron-specific enolase is elevated as a novel indicator of diabetic retinopathy including macular oedema[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(1):102-107.
- [10] Gokulakrishnan K, Amutha A, Ranjani H, et al. Relationship of adipokines and proinflammatory cytokines among Asian Indians with obesity and youth onset type 2 diabetes[J]. *Endocr Pract*, 2015, 21(10):1143-1151.
- [11] 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.
- [12] Noto H, Goto A, Tsujimoto T, et al. Latest insights into the risk of cancer in diabetes[J]. *J Diabetes Investig*, 2013, 4(3):225-232.
- [13] Xu CX, Zhu HH, Zhu YM. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(3):372-380.
- [14] 陈月红,杜亮,张春林,等.2 型糖尿病对肿瘤发生风险的研究

新进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(6): 544-547.

[15] Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, antihyperglycemic medications and cancer risk [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20(5): 485-494.

[16] Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(2): 140-149.

[17] Sidonia B, Horatiu R, Vlad L, et al. Hypothermia effects on liver and kidney oxidative stress parameters in an experimental model of *Sepsis* in rats [J]. *J Vet Res*, 2020, 64(1): 187-195.

[18] Song GW, da Lin, Bao LC, et al. Effects of high glucose on the expression of LAMA1 and biological behavior of choroid retinal endothelial cells [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 7504614.

[19] Zhu DD, Wang YZ, Zou C, et al. The role of uric acid in the pathogenesis of diabetic retinopathy based on Notch pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 921-929.

[20] Shang XJ, Song CQ, Du XM, et al. The serum levels of tumor marker CA19-9, CEA, CA72-4, and NSE in type 2 diabetes without malignancy and the relations to the metabolic control [J]. *Saudi Med J*, 2017, 38(2): 204-208.

[21] Zheng CH, Chen XM, Zhang FB, et al. Inhibition of CXCR4 regulates epithelial mesenchymal transition of NSCLC via the Hippo-YAP signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(10): 1386-1394.

[22] Cheng Y, Song YX, Qu JL, et al. The chemokine receptor CXCR4 and c-MET cooperatively promote epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells [J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(2): 487-497.

[23] Xia LM, Huang WJ, Tian DA, et al. Overexpression of fork head box C1 promotes tumor metastasis and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2013, 57(2): 610-624.

[24] Guo H, Dai YF, Wang AN, et al. Association between expression of MMP-7 and MMP-9 and pelvic lymph node and Para-aortic lymph node metastasis in early cervical cancer [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(7): 1274-1283.

[25] 杨妍. 糖尿病肾病患者血清肿瘤标志物水平变化及相关因素分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2016.

[26] Du R, Sun WW, Lin L, et al. Serum CA 19-9 and risk of incident diabetes in middle-aged and elderly Chinese: a prospective cohort study [J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(2): 201-208.

[27] Uygur-Bayramicli O, Dabak R, Orbay E, et al. Type 2 diabetes mellitus and CA 19-9 levels [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(40): 5357-5359.

[28] 徐媛媛, 赵洪, 张宇, 等. 老年 2 型糖尿病患者 5 种血清肿瘤标志物的表达及影响因素分析 [J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2016, 36(7): 1044-1048.

[29] Li J, Yan M, Zhang Y, et al. Serum neuron-specific enolase is elevated as a novel indicator of diabetic retinopathy including macular oedema [J]. *Diabet Med*, 2015, 32(1): 102-107.

[30] Lee MY, Hsiao PJ, Huang JC, et al. Association between metabolic syndrome and microvascular and macrovascular disease in type 2 diabetic mellitus [J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355(4): 342-349.

[31] Moon S, Yoo HJ, Ahn YH, et al. Synergistic interaction between prolonged increased glycemic exposure and mildly increased urinary albumin excretion on diabetic retinopathy [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(3): e9351.

收稿日期: 2021-12-29 修回日期: 2022-03-05

本文编辑: 李昕