

肠道菌群及血清 sdLDL-C、LPS 与糖尿病视网膜病变的相关性研究

姑丽斯坦·阿不都热西提, 张 烽

(喀什地区第一人民医院内分泌科, 新疆 喀什 844000)

[摘要] 目的 探讨肠道菌群、血清小而密低密度脂蛋白胆固醇 (small and dense low-density lipoprotein cholesterol, sdLDL-C)、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 与糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的相关性。方法 选取 2021 年 10 月至 2023 年 10 月就诊于喀什地区第一人民医院的 102 例 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 患者, 根据是否合并视网膜病变分为非 DR 组 ($n=72$) 与 DR 组 ($n=30$)。比较两组一般资料、实验室指标、肠道菌群及血清 sdLDL-C、LPS 水平; 多因素 Logistic 回归分析 DR 的影响因素; 斯皮尔曼秩相关系数分析 (Spearman's correlation analysis, Spearman) 秩相关分析肠道菌群、血清 sdLDL-C、LPS 与 DR 相关性; 受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 评估血清 sdLDL-C、LPS 水平对 DR 的预测效能。结果 与非 DR 组比较, DR 组拟杆菌属 (31.28 ± 7.70) 含量显著升高 ($t=9.905$, $P<0.05$); 血清 sdLDL-C (1.51 ± 0.37) mmol/L、LPS (117.45 ± 9.39) pg/mL 水平显著升高 ($t=4.422$, 25.160 , $P<0.05$); 双歧杆菌属和普雷沃菌属含量显著降低 ($t=19.886$, 11.883 , $P<0.05$); 乳酸杆菌属、普拉梭菌属、肠球菌属、直肠真杆菌属、韦荣球菌属、柔嫩梭菌属、罗氏菌属差异无统计学意义 ($P>0.05$)。单因素分析显示, DR 组糖尿病病程、收缩压 (systolic pressure, SBP)、血肌酐 (Serum creatinine, SCr)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FPG)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-C, LDL-C)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 及高血压史占比显著高于非 DR 组 ($P<0.05$); 年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、性别、舒张压 (diastolic pressure, DBP)、吸烟史占比、饮酒史占比、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-C, HDL-C) 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归显示, 糖尿病病程、SCr、TG、HbA1c、sdLDL-C、LPS、拟杆菌属升高为 DR 的危险因素 ($P<0.05$), 普雷沃菌属降低为 DR 的保护因素 ($P<0.05$)。相关性分析显示, 拟杆菌属含量、sdLDL-C、LPS 水平与 DR 呈正相关 ($P<0.05$); 双歧杆菌属、普雷沃菌属含量与 DR 呈负相关 (均 $P<0.05$)。ROC 曲线显示, sdLDL-C+LPS 联合预测 DR 的 AUC 为 0.811 (95% CI: 0.719 ~ 0.893), 灵敏度为 86.72%, 特异度为 79.83%。结论 T2DM 合并 DR 患者存在肠道菌群紊乱及血清 sdLDL-C、LPS 水平异常升高, sdLDL-C、LPS、拟杆菌属为 DR 的危险因素, 普雷沃菌属为 DR 的保护因素, sdLDL-C 联合 LPS 对 DR 有一定预测作用。

[关键词] 2 型糖尿病; 糖尿病视网膜病变; 肠道菌群; 小而密低密度脂蛋白胆固醇; 脂多糖; 相关性

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2026)06-0076-08

Correlation Between Intestinal Flora, Serum sdLDL-C, LPS, and Diabetic Retinopathy

GULISITAN Abudourexiti, ZHANG Feng

(Department of Endocrinology, Kashgar First People's Hospital,
Kashgar Xinjiang 844000, China)

[Abstract] Objective To explore the correlations between gut microbiota, serum small and dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C), lipopolysaccharide (LPS), and diabetic retinopathy (DR).

[收稿日期] 2026-01-06

[基金项目] 国家自然科学基金(81870544)

[作者简介] 姑丽斯坦·阿不都热西提(1982~), 女, 新疆喀什人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事内分泌糖尿病相关研究工作。

[通信作者] 张烽, E-mail: zhangfeng@sina.com

Methods A total of 102 patients with type 2 diabetes (T2DM) who attended the First People's Hospital of Kashgar from October 2021 to October 2023 were selected. According to the presence or absence of diabetic retinopathy, patients were divided into non-DR group ($n = 72$) and DR group ($n = 30$). General information, laboratory indices, intestinal flora, and serum levels of sdLDL-C and LPS were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was conducted to identify risk factors for DR. Spearman's correlation analysis was used to analyze the rank correlation between intestinal flora, serum sdLDL-C, LPS and DR. Receiver operating characteristic curves (ROC) was used to evaluate the predictive performance of serum sdLDL-C and LPS levels for DR. **Results** Compared with the non-DR group, the DR group exhibited significantly elevated *Bacteroides* abundance (31.28 ± 7.70) ($t = 9.905$, $P < 0.05$); significantly elevated serum sdLDL-C (1.51 ± 0.37) mmol/L and LPS (117.45 ± 9.39) pg/mL levels ($t = 4.422$, 25.160 , $P < 0.05$); and significantly reduced *Bifidobacterium* and *Prevotella* abundance ($t = 19.886$, 11.883 , $P < 0.05$). There were no significant differences in *Lactobacillus*, *Plasmodicoccus*, *Enterococcus*, *Eubacterium rectale*, *Veillonella*, *Clostridium tenellum*, and *Roseburia* species ($P > 0.05$). Univariate analysis showed that the duration of diabetes, systolic pressure (SBP), serum creatinine (SCr), fasting blood glucose (FPG), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), glycosylated hemoglobin (HbA1c), and history of hypertension in the DR group were significantly higher than those in the non-DR group ($P < 0.05$). Age, body mass index (BMI), gender, diastolic pressure (DBP), smoking history, drinking history, total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) showed no statistically significant difference ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression showed that the duration of diabetes, SCr, TG, HbA1c, sdLDL-C, LPS, and elevated *Bacteroides* were risk factors for DR ($P < 0.05$), while reduced *Prevotella* was a protective factor for DR ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that *Bacteroides* abundance, sdLDL-C, and LPS levels were positively correlated with DR ($P < 0.05$); while *Bifidobacterium* and *Prevotella* abundance were negatively correlated with DR ($P < 0.05$). ROC curve showed that combination of sdLDL-C and LPS had an area under the curve (AUC) (95%CI: 0.719 ~ 0.893), with a sensitivity of 86.72% and a specificity of 79.83%. **Conclusion** Patients with T2DM complicated by DR exhibit gut dysbiosis and abnormally elevated serum sdLDL-C and LPS levels. sdLDL-C, LPS, and elevated *Bacteroides* are risk factors for DR, while *Prevotella* is a protective factor.

[**Key words**] Type 2 diabetes; Diabetic retinopathy; Intestinal flora; Small and dense LDL cholesterol; Lipopolysaccharide; Relevance

2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是一种以多饮、多食、多尿、消瘦或体重下降为典型表现的慢性代谢性疾病^[1]。目前, T2DM 尚无根治方法, 若血糖长期控制不佳, 易导致多种严重并发症^[2]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是T2DM 常见的微血管并发症之一^[3]。早期发现DR 对降低其致盲风险至关重要, 而探讨DR 的相关影响因素与发病机制, 则对实现早期干预具有重要意义。肠道菌群作为寄居于肠道的复杂微生物生态系统, 参与人体多种生理过程。已有研究表明, 肠道菌群的结构失调, 如特定菌属的异常增殖或缺失, 与 T2DM 及其并发症的发生发展相关^[4]。此外, 小而密低密度脂蛋白胆固醇(small and dense low-density lipoprotein cholesterol, sdLDL-C)是低密度脂蛋白中颗粒较小、密度较高的亚组分, 相较于普通 LDL-C 更易促进胆固醇在血管壁沉积、诱发血小板聚集及血栓形成, 已被证实与 T2DM 微

血管病变密切相关^[5]。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)作为革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分, 可引发机体慢性低度炎症反应, 而炎症机制在 DR 的发病过程中起着重要作用^[6]。目前, 关于 DR 的研究多聚焦于单一机制或独立指标^[7]。而关于“肠-眼轴”与脂质代谢之间的交叉对话机制研究尚不充分。尽管有研究证实肠道菌群失调可导致 LPS 入血并影响脂质代谢^[8], 但关于肠道菌群、LPS 与 sdLDL-C 三者之间在 DR 中的联合作用及临床相关性, 目前仍缺乏系统性的研究证据, 且现有研究多受限于样本量、混杂因素控制及横断面设计, 难以明确其因果关联。肠道菌群作为重要的代谢与免疫调节枢纽, 其失调是诱发低度炎症和代谢紊乱的重要源头, 血清 LPS 是反映内毒素血症和全身炎症状态的直接标志物, 可连接肠道与远端器官损伤, 而 sdLDL-C 是一种具有更强致动脉粥样硬化作用的脂质危险因素, 与微血管

病变密切相关。三者从不同层面构成了一个潜在的病理生理轴。基于此,本研究选取肠道菌群、血清 sdLDL-C 及 LPS 作为关键观测指标,并探讨三者之间的相关性,以期 DR 的早期识别与机制探讨提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 10 月至 2023 年 10 月就诊于喀什地区第一人民医院的 102 例 T2DM 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[9]T2DM 的诊断标准;(2)符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》^[3]DR 的诊断标准;(3)年龄 18~82 岁;(4)无精神系统疾病;(5)临床资料完整;(6)患者知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、急慢性感染或血液系统疾病;(2)合并其他内分泌疾病;(3)目前处于妊娠状态;(4)生命终末期者;(5)有视网膜手术史;(6)糖尿病酮症酸中毒史;(7)严重器官功能不全,包括:纽约心脏病协会(New York heart association, NYHA)心功能分级 $\geq$ III 级^[10]、估算肾小球滤率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 60 mL^[11]、肝功能不全(Child-Pugh 评分 $\geq$ B 级)^[12]、卒中后遗症伴有严重神经功能缺损(改良 Rankin 量表评分 ≥ 3 分)^[13];(8)入组前 1 个月服用过益生菌、抗生素;(9)胃肠道手术史。

样本量计算依据:根据横断面研究的样本量估算公式 $[n = Z^2 \cdot (1-p)/e^2]$ 计算,设定置信水平为 95%($Z = 1.96$),容许误差 $e = 0.1$,参考既往研究^[14]T2DM 患者中 DR 患病率 p 约为 30%,计算最小样本量为 81 例。考虑 20% 的无效或脱落率,最终纳入 102 例。根据是否合并视网膜病变分为非 DR 组($n = 72$)与 DR 组($n = 30$)。本研究经喀什地区第一人民医院伦理委员会批准通过(XJ-20210717)。

1.2 研究方法

1.2.1 血液和粪便标本采集 入院次日清晨空腹采集静息状态下患者肘静脉血 5 mL, 3000 r/min 离心 0.5 h, 分离血清, -80°C 保存待测。无菌收集器收集粪便标本,取中段样本, -80°C 保存备检。

1.2.2 一般资料收集 收集糖尿病病程、体质量指数(body mass index, BMI)、年龄、性别、吸烟史(每天吸烟 ≥ 1 支且时间 ≥ 6 个月)、饮酒史(每

周饮酒 ≥ 1 次,男性每次 ≥ 25 g 乙醇、女性每次 ≥ 15 g 乙醇,且持续 ≥ 6 个月)、收缩压(systolic pressure, SBP)和舒张压(diastolic pressure, DBP)、高血压史(参考中国高血压防治指南 2010)^[15]等。

1.2.3 实验室指标检测 所有受试者均于入院次日清晨空腹 8~12 h 后采集肘静脉血 5 mL, 注入干燥促凝管,室温静置 30 min, 3000 r/min 离心 10 min, 分离血清。采用 AU5800 全自动生化分析仪(山东高芯生物传感器研究院有限公司)检测血清三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白-C(low density lipoprotein-C, LDL-C)、高密度脂蛋白-C(high density lipoprotein-C, HDL-C)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)及小而密低密度脂蛋白胆固醇(small and dense low-density lipoprotein cholesterol, sdLDL-C)水平。另取血清标本,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)及 LONZA ELx808 酶标仪(北京泽平科技有限责任公司)检测血清脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平, LPS ELISA 试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司,操作严格按说明书进行。所有样本均在采集后 2 h 内完成预处理,并于当日完成检测,避免反复冻融。

1.2.4 肠道菌群检测 采用细菌基因组 DNA 提取试剂盒(北京擎科生物科技有限公司)提取粪便 DNA,依据细菌 16sRNA V4 序列设计引物,见表 1。通过 FQD-96A 型 PCR 仪(广州健仑生物科技有限公司)行聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)反应,反应结束后 ABI7500 自动绘制扩增曲线,分析扩增曲线确定 CT 值,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 10 种肠道细菌属含量(普雷沃菌属、拟杆菌属、乳酸杆菌属、双歧杆菌属、直链真杆菌属、普拉梭菌属、肠球菌属、柔嫩梭菌属、韦荣球菌属、罗氏菌属)。为进一步进行菌群结构及多样性的全面分析,对扩增产物进行建库,使用 Illumina NovaSeq 6000 测序平台(美国 Illumina 公司)进行双端(PE150)测序,测序深度为 100,000 reads/样本。使用 QIIME2(v2020.6)软件对原始测序数据进行质控,经 DADA2 方法去噪后生成 ASV 表,并基于 SILVA 138 数据库进行物种注释,分析 α 多样性和 β 多样性。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,

表 1 引物序列
 Tab. 1 Primer sequences

名称	引物序列(5'-3')
甘油醛-3-磷酸脱氢酶	F: TCAACGACCACTTTGTCAAGCTCA R: GATGGTGGTCCAGGGGTCTTACT
拟杆菌属	F: CTGAACCAGCCAAGTAGCG R: CCGCAAACCTTTCACAACTGACTTA
双歧杆菌属	F: TCGCGTC(C/T)GGTGTGAAAG R: CCACATCCAGC(A/G)TCCAC
普雷沃菌属	F: CCAGCCAAGTAGCGTGCA R: TGGACCTTCCGTATTACCGC
乳酸杆菌属	F: AGCAGTAGGGAATCTTCCA R: CACCGCTACACATGGAG
肠球菌属	F: CCCTTATTGTTAGTTGCCATCATT R: ACTCGTTGTACTTCCCATTGT
普拉梭菌属	F: CCCTTCAGTGCCGCACT R: GTCGCAGGATGTCAAGAC
直肠真杆菌属	F: GGAATATTGCACAATGGGC R: AGCCGGTGCTTCTTAGTCAG
柔嫩梭菌属	F: GCACAAGCAGTGAGT R: CTTCTCCGTTTTGTCAA
韦荣球菌属	F: CCCGGGCCTTGTACACACCG R: CCCACCGGCTTTGGGCACTT
罗氏菌属	F: TCTGACCGGACAGTAATGTG R: CGCTGGCTACTGGGGATAAG

组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(百分比) [$n(\%)$] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验(当期望频数 <5 时)。采用 Logistic 回归模型分析 DR 的影响因素。相关性分析符合正态分布, 均采用 Pearson 分析。绘制 ROC 曲线评估各指标预测 DR 的效能。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DR 的单因素分析

DR 组糖尿病病程、SBP、SCr、FBG、TG、LDL-C、HbA1c、高血压史占比显著高于非 DR 组 ($P < 0.05$); 两组年龄、BMI、性别、DBP、吸烟史、饮酒史、TC、HDL-C 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.2 两组肠道菌群比较

DR 组拟杆菌属含量显著高于非 DR 组, 双歧杆菌属和普雷沃菌属含量显著低于非 DR 组 ($P <$

表 2 DR 的单因素分析 [$(\bar{x} \pm s)/n(\%)$]
 Tab. 2 Univariate analysis of DR [$(\bar{x} \pm s)/n(\%)$]

资料	非DR组($n = 72$)	DR组($n = 30$)	χ^2/t	P
年龄(岁)	60.12 $\pm$ 3.28	61.23 $\pm$ 3.47	1.531	0.129
糖尿病病程(年)	6.19 $\pm$ 1.22	10.94 $\pm$ 2.01	12.051	<0.001*
BMI(kg/m ²)	22.70 $\pm$ 2.51	23.36 $\pm$ 2.34	1.233	0.220
SBP(mmHg)	141.80 $\pm$ 3.56	145.23 $\pm$ 4.38	4.136	<0.001*
DBP(mmHg)	82.71 $\pm$ 11.05	83.40 $\pm$ 12.25	0.278	0.781
HbA1c(%)	8.09 $\pm$ 1.81	9.11 $\pm$ 2.24	2.413	0.018*
SCr(μ mol/L)	56.62 $\pm$ 12.10	71.11 $\pm$ 15.69	5.035	<0.001*
FBG(nmol/L)	7.70 $\pm$ 1.62	8.99 $\pm$ 2.24	2.858	0.004*
TG(mmol/L)	1.65 $\pm$ 0.34	2.18 $\pm$ 0.53	5.060	<0.001*
TC(mmol/L)	4.67 $\pm$ 1.15	4.71 $\pm$ 1.13	0.160	0.872
LDL-C(mmol/L)	2.41 $\pm$ 0.29	2.65 $\pm$ 0.63	2.000	0.046*
HDL-C(mmol/L)	1.03 $\pm$ 0.25	1.06 $\pm$ 0.24	0.558	0.578
高血压史			3.863	0.049*
有	43(59.72)	24(80.00)		
无	29(40.28)	6(20.00)		
性别			0.279	0.597
男	44(61.61)	20(66.67)		
女	28(38.89)	10(33.33)		
吸烟史			0.195	0.658
有	14(19.44)	7(23.33)		
无	58(80.56)	23(76.67)		
饮酒史			0.738	0.390
有	18(25.00)	10(33.33)		
无	54(75.00)	20(66.67)		

* $P < 0.05$ 。

表 3 两组肠道菌群比较($\bar{x} \pm s$)
Tab. 3 Gut microbiota status of the two groups($\bar{x} \pm s$)

菌群	非DR组($n=72$)	DR组($n=30$)	t	P
拟杆菌属	16.60 ± 3.98	31.28 ± 7.70	9.905	<0.001*
普雷沃菌属	3.24 ± 0.71	1.29 ± 0.28	19.886	<0.001*
双歧杆菌属	4.70 ± 1.17	2.58 ± 0.62	11.883	<0.001*
乳酸杆菌属	0.20 ± 0.04	0.21 ± 0.05	1.066	0.289
普拉梭菌属	5.48 ± 1.35	4.97 ± 1.22	1.786	0.077
肠球菌属	0.21 ± 0.06	0.20 ± 0.05	0.803	0.423
直肠真杆菌属	5.19 ± 1.27	4.87 ± 1.10	1.203	0.231
韦荣球菌属	0.13 ± 0.03	0.12 ± 0.03	1.533	0.128
柔嫩梭菌属	19.23 ± 4.75	18.67 ± 4.49	0.551	0.583
罗氏菌属	0.15 ± 0.03	0.16 ± 0.04	1.385	0.169

* $P < 0.05$ 。

0.05); 其余菌群差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

2.3 两组血清 sdLDL-C、LPS 水平比较

DR 组血清 sdLDL-C、LPS 水平显著高于非 DR 组($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 DR 多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中 $P < 0.05$ 的指标(糖尿病病程、SBP、SCr、FBG、TG、LDL-C、HbA1c、高血压史占比、sdLDL-C、LPS、拟杆菌属、普雷沃菌属、双歧杆菌属)纳入多因素 Logistic 回归模型, 方差膨胀因子 1.23 ~ 2.11, 无多重共线性。结果显示, 糖尿病病程、SCr、TG、HbA1c、sdLDL-C、LPS、拟杆菌属升高为 DR 的危险因素($P < 0.05$); 普雷沃菌属减少为 DR 的保护因素($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组血清 sdLDL-C、LPS 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Serum levels of sdLDL-C and LPS in the two groups($\bar{x} \pm s$)

血清指标	非DR组($n=72$)	DR组($n=30$)	t	P
sdLDL-C(mmol/L)	1.19 ± 0.22	1.51 ± 0.37	4.422	<0.001*
LPS(pg/mL)	71.23 ± 5.60	117.45 ± 9.39	25.160	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

2.5 相关性分析

对所有连续性变量均进行 Shapiro-Wilk 正态性检验, 各变量均服从正态分布, 采用 Pearson 相关分析评估其与 DR 的相关性。结果显示, 拟杆菌属含量、血清 sdLDL-C、LPS 与 DR 呈显著正相关(拟杆菌属: $r = 0.494$, $P < 0.05$; sdLDL-C:

表 5 DR 的多因素 Logistic 回归分析
Tab. 5 Multivariate analysis of DR

变量	赋值	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
糖尿病病程	—	1.090	0.310	12.387	<0.001*	2.975	1.655 ~ 5.574
SBP	—	0.192	0.215	0.803	0.377	1.212	1.012 ~ 2.347
HbA1c	—	1.062	0.327	10.546	0.001*	2.891	1.477 ~ 5.320
SCr	—	0.987	0.274	12.920	<0.001*	2.682	1.529 ~ 4.840
TG	—	1.022	0.291	12.292	<0.001*	2.778	1.631 ~ 5.112
LDL-C	—	0.242	0.172	1.977	0.160	1.274	1.146 ~ 2.251
高血压史	有=1; 无=0	0.274	0.191	2.066	0.151	1.315	1.105 ~ 2.332
FBG	—	0.181	0.137	1.752	0.187	1.198	1.067 ~ 1.822
双歧杆菌属	—	-0.456	0.223	4.161	0.765	0.634	0.362 ~ 0.869
拟杆菌属	—	0.793	0.263	9.105	0.003*	2.210	1.431 ~ 4.009
普雷沃菌属	—	-0.265	0.038	49.251	<0.001*	0.767	0.695 ~ 0.806
sdLDL-C	—	1.200	0.315	14.517	<0.001*	3.321	2.105 ~ 7.237
LPS	—	1.063	0.307	11.985	0.001*	2.895	1.725 ~ 5.748

* $P < 0.05$ 。

$r = 0.507$, $P < 0.05$; LPS: $r = 0.465$, $P < 0.05$), 提示拟杆菌属相对含量越高、血清 sdLDL-C 和 LPS 水平越高, DR 的发生或严重程度可能越高; 而双歧杆菌属含量、普雷沃菌属含量与 DR 呈显著负相关(双歧杆菌属: $r = -0.390$, $P < 0.05$; 普雷沃菌属: $r = -0.436$, $P < 0.05$), 提示双歧杆菌属、普雷沃菌属相对含量越高, DR 的发生或严重程度可能越低, 见表 6。

表 6 肠道菌群及血清 sdLDL-C、LPS 与 DR 的相关性
Tab.6 Correlation between gut microbiota and serum sdLDL-C, LPS and DR

指标	r	P
拟杆菌属	0.494	$<0.001^*$
双歧杆菌属	-0.390	$<0.001^*$
普雷沃菌属	-0.436	$<0.001^*$
sdLDL-C	0.507	$<0.001^*$
LPS	0.465	$<0.001^*$

* $P < 0.05$ 。

2.6 血清 sdLDL-C、LPS 与 DR 的 ROC 曲线分析

ROC 曲线显示, 血清 sdLDL-C 预测 DR 的 AUC (95%CI: 0.634 ~ 0.848) 为 0.741, 灵敏度为 63.31%, 特异度为 80.60%, 临界点为 1.32mmol/L。血清 LPS 预测 DR 的 AUC (95%CI: 0.583 ~ 0.794) 为 0.689, 灵敏度为 80.00%, 特异度为 68.11%, 临界点为 76.59 pg/mL。

为探索血清 sdLDL-C 与 LPS 的联合预测效能, 以是否发生 DR 为因变量, 以血清 sdLDL-C 和 LPS 水平为自变量, 构建二元多因素 Logistic 回归模型。根据该模型计算每个受试者的联合预测概率 (P), 计算公式为: $P = 1/(1 + e^{-Z})$, 其中 $Z = \beta_0 + \beta_1 \times (\text{sdLDL-C}) + \beta_2 \times (\text{LPS})$, β_0 为常数项, β_1 和 β_2 分别为 sdLDL-C 和 LPS 的回归系数。将该联合预测概率作为新的检验变量绘制 ROC 曲线。sdLDL-C+LPS 联合预测 DR 的 AUC (95%CI: 0.719 ~ 0.893) 为 0.811, 灵敏度为 86.72%, 特异度为 79.83%, 见图 1。

3 讨论

糖尿病视网膜病变(DR)是 2 型糖尿病(T2DM)最常见且危害严重的微血管并发症。高血糖、高血压、血脂异常等传统代谢危险因素已被证实与 DR 的发生发展密切相关。近年来, 肠道菌群在糖尿病及其并发症中的作用备受关注, 其在 DR

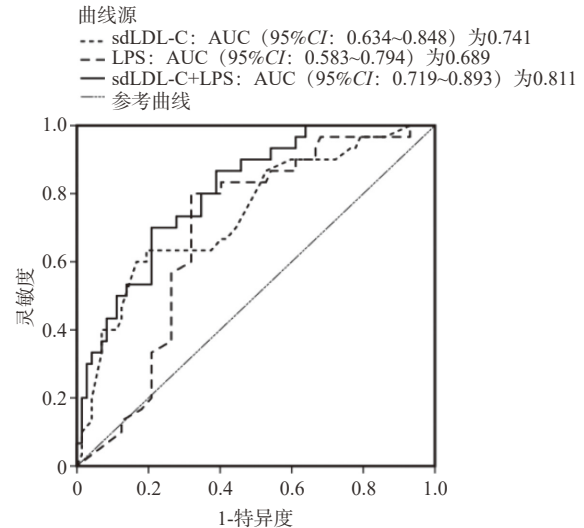


图 1 血清 sdLDL-C、LPS 预测 DR 的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curves of serum sdLDL-C and LPS for predicting DR

进程中同样发挥重要作用。

本研究结果显示, DR 组糖尿病病程、收缩压、空腹血糖、糖化血红蛋白、低密度脂蛋白胆固醇等传统代谢及血管危险因素水平显著高于非 DR 组, 提示高血糖、高血压和血脂异常均可能是 DR 发生发展的重要危险因素。本研究中两组年龄、性别、BMI 比较, 差异无统计学意义, 提示在本研究人群中, DR 的发生更可能与长期的代谢控制不良和血管损伤累积相关, 而非单纯由人口学特征决定。肠道菌群是寄居于人体肠道的复杂微生态系统, 正常情况下处于动态平衡; 一旦平衡被打破, 可通过内毒素血症、胆汁酸代谢、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)、脑-肠轴等多种途径影响机体健康^[16-17]。近年有研究显示, 糖尿病微血管病变与肠道菌群紊乱密切相关^[18]。肠道菌群紊乱可引起机体肠壁渗透性增加, 促使菌群分泌的 LPS 入血产生大量毒素, 激活巨噬细胞而引发血管炎症, 进一步导致胰岛 β 细胞损伤和胰岛素抵抗而诱发糖尿病微血管病变^[19]。据报道, 肠道菌群可通过影响体内血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)表达、SCFA、次级胆汁酸生成等途径参与 DR 进展^[20]。本研究结果显示, 与非 DR 组比较, DR 组拟杆菌属含量显著升高($P < 0.05$), 双歧杆菌属和普雷沃菌属含量显著降低($P < 0.05$)。拟杆菌属的某些菌种与炎症状态和胰岛素抵抗相关, 其增多可能通过促进内毒素释放和低度炎症加剧微血管损伤^[21]。双歧杆菌和普雷沃菌是有益菌, 具有抗炎、维持肠道屏障功能的作用, 其减少可能削弱了肠道的

保护机制^[22]。同时, DR 组患者血清中 sdLDL-C 和 LPS 水平显著升高。sdLDL-C 颗粒小、密度高, 更易侵入并沉积于血管壁, 其致动脉粥样硬化能力更强, 可能同样参与了视网膜微血管的病理改变^[23]。LPS 作为革兰氏阴性菌细胞壁的组成成分, 其水平升高直接反映了内毒素血症和系统性炎症状态的加剧^[24]。本研究发现的肠道有益菌减少、潜在致病菌增多与血清 LPS 水平升高并存现象, 支持肠道菌群失调-肠道屏障受损-内毒素易位-系统性炎症这一通路在 DR 发病中的潜在作用。此外, 升高的 LPS 可进一步激活炎症信号通路, 与 sdLDL-C 共同加剧视网膜微血管的内皮功能障碍和炎症损伤。

多因素 Logistic 回归分析进一步证实, 糖尿病病程、HbA1c、SCr、TG、sdLDL-C、LPS 以及肠道拟杆菌属增多是 DR 的独立危险因素, 而普雷沃菌属增多则是其独立保护因素。本研究关于传统危险因素的结果与既往研究^[25]一致, 进一步证实了长期高血糖、肾功能不全和脂代谢紊乱是 DR 的经典致病因素。同时, 本研究证实 sdLDL-C 与 LPS 为 DR 独立危险因素, 并明确特定肠道菌属与 DR 的关联, 为 DR 风险评估提供了新的生物学指标。关于 sdLDL-C, 其在 2 型糖尿病患者的动脉粥样硬化性心血管疾病中的作用已得到公认, 但与 DR 的独立关联在不同研究中结论尚存争议^[26]。本研究支持 sdLDL-C 是糖尿病相关并发症的风险标志物, 与姚林等^[27]结论一致。其参与 DR 的可能机制为: sdLDL-C 的氧化易感性更强, 对内皮功能的损害同样作用于视网膜微血管。关于 LPS, 本研究结果与段雅倩等^[28]一致, 提示全身性低度炎症是糖尿病微血管病变的重要病理环节。关于肠道菌群, 本研究发现拟杆菌属增多是 DR 的危险因素, 与 T2DM 相关菌群代谢异常的研究结果相吻合^[29], 但需注意菌属内不同菌种存在功能异质性; 普雷沃菌属为 DR 保护因素, 与其可发酵膳食纤维生成有益 SCFA、改善代谢健康的观点一致, 而与部分研究结论存在差异, 这可能与人群遗传背景、饮食结构、疾病分期及菌种鉴定分辨率不同有关。

上述结果提示, 血糖、肾功能和血脂异常在 DR 发病中具有重要干预作用; 以 sdLDL-C 为代表的新型致动脉粥样硬化脂蛋白、代表内毒素血症的 LPS 以及反映肠道菌群失调的特异性菌属是 DR 的风险标志物。相关性分析结果与上述结论一致, 拟杆菌属、sdLDL-C、LPS 与 DR 呈显著正相关, 而双歧杆菌属、普雷沃菌属与 DR 呈显著

负相关, 提示肠道菌群失衡、脂质代谢异常与慢性低度炎症三者之间可能存在相互关联的病理网络, 共同作用于视网膜微血管。ROC 曲线分析表明, 血清 sdLDL-C 与 LPS 对 DR 均具有中等程度的预测价值, 而两者联合的预测效能显著提高, 提示在评估 DR 风险时同时检测反映脂质代谢异常和全身性炎症/内毒素血症的指标, 能提供比单一指标更优的预测信息。结合肠道菌群分析结果, 肠道菌群失调能够造成致肠道屏障功能遭到损害, 促使 LPS 易位入血, 引发系统性炎症。同时, 菌群代谢产物也可能影响脂质代谢, 促进 sdLDL-C 的生成。升高的 LPS 与 sdLDL-C 可协同作用, 加剧视网膜微血管的内皮功能障碍、炎症反应及血栓形成倾向, 最终导致 DR 的发生与发展。

综上所述, 本研究证实糖尿病视网膜病变患者存在肠道菌群结构紊乱、且 sdLDL-C 及 LPS 水平异常升高; sdLDL-C、LPS 与拟杆菌属为 DR 的独立危险因素, 普雷沃菌属为独立保护因素; 血清 sdLDL-C 联合 LPS 检测对 DR 具有一定预测价值。未来研究将观察肠道菌群动态变化、sdLDL-C 及 LPS 水平与 DR 发病及进展的时序因果关系; 利用宏基因组学等更高分辨率技术, 明确具体起作用的菌种及其功能基因, 阐明菌群代谢物在 DR 中的具体作用通路; 同时探索针对性的干预措施延缓或预防 DR 的发生发展, 为 DR 的防治提供新的思路。

[参考文献]

- [1] Zhang M, Wang Y, Yin J, et al. 997-P: Thyroid safety in T2DM patients treated with long-term administration of liraglutide[J]. *Diabetes*, 2021, 70(1): 997-999.
- [2] Hu Y, Zhou C, Shi Y, et al. A higher serum calcium level is an independent risk factor for vision-threatening diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes: Cross-sectional and longitudinal analyses[J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(8): 826-833.
- [3] Gu L, Jia S, Chen J. Blood glucose control, magnesium status, and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: Evidence from NHANES 2005 - 2018[J]. *Sci Prog*, 2025, 108(4): 00368504251392701.
- [4] Zhang Y Y, Chen B X, Chen Z, et al. Correlation study of renal function indices with diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy in T2DM patients with normal

- renal function[J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1302615.
- [5] 张哲, 盖子璇. sdLDL-C 对糖尿病患者早期肾损伤的评估价值 [J]. *中国现代医生*, 2021, 59(7): 133-135.
- [6] 高亚斌, 王耀献, 杨蕊冰, 等. 糖尿病肾脏病早期内热证与非内热证患者肠道菌群及脂多糖的相关性分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(3): 1735-1739.
- [7] Cao N, Feng L, Xu W, et al. Tear glucose is associated with the presence and severity of diabetic retinopathy[J]. *Int J Retina Vitreous*, 2025, 11(1): 13.
- [8] Wang X, Zhang J, Zhong R, et al. Consumption of oleogel alleviates lipid metabolism disorders in high-fat diet-fed rats by inhibiting LPS-induced gut microbiota-mediated inflammation[J]. *Food Funct*, 2025, 16(3): 1130-1141.
- [9] 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]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- [10] Harvey, R é jane M. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and blood vessels[J]. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 153(9): 2054-2054.
- [11] Stockman J A III. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Yearb Pediatr*, 2011, 2011: 193-194.
- [12] Pugh R N, Murray-Lyon I M, Dawson J L, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices[J]. *Br J Surg*, 1973, 60(8): 646-649.
- [13] van Swieten J C, Koudstaal P J, Visser M C, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients[J]. *Stroke*, 1988, 19(5): 604-607.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(4): 241-247.
- [15] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中华高血压杂志*, 2011, 11(8): 123-124.
- [16] 梅宇峰, 李艳. 肠道菌群在 2 型糖尿病及其并发症中的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(3): 321-324.
- [17] 黄凤连, 袁慧娟. 肠道菌群与糖尿病微血管病变关系的研究进展 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(3): 23-25.
- [18] 何嘉程, 李书楠, 彭俊, 等. 基于肝脾肾探讨肠道菌群与糖尿病视网膜病变的关系 [J]. *中医临床研究*, 2022, 14(2): 82-84.
- [19] Mei Y, Li W, Wang B, et al. Gut microbiota: An emerging target connecting polycystic ovarian syndrome and insulin resistance[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15: 1508893.
- [20] Song L, Ji W, Cao X. Integrated analysis of gut microbiome and its metabolites in ACE2-knockout and ACE2-overexpressed mice[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1404678.
- [21] Han Y, Guo X, Thanuphol P, et al. Gut microbiota-mediated degradation of food-grade lambda-carrageenan by *Bacteroides xylanisolvens* and its role in inflammation[J]. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(7): 4288-4298.
- [22] Nie Q, Sun Y, Hu W, et al. Glucmannan promotes *Bacteroides ovatus* to improve intestinal barrier function and ameliorate insulin resistance[J]. *iMeta*, 2024, 3(1): e163.
- [23] 漆道西, 郑芳. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与 2 型糖尿病微血管病变的相关性分析 [J]. *临床检验杂志*, 2022, 40(7): 510-515.
- [24] El-Waseif E G, Hazem S H, El-Kashef D H, et al. Acriflavine protects against LPS-induced sepsis via regulation of pyroptosis, inflammation, and endoplasmic reticulum stress[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2025, 44: 09603271251361194.
- [25] 孙小佳, 张国恒, 周子义, 等. 糖尿病视网膜病变相关危险因素间的交互作用分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2025, 43(1): 38-46.
- [26] Yang Y, Yan T, Wang Y, et al. Association of sdLDL-C/LDL-C ratio with atherosclerotic cardiovascular disease: A case-control study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2025, 25: 430.
- [27] 姚林, 刘连庚, 杨漫, 等. 血清 sdLDL-C、MFG-E8、LRG1 联合检测对糖尿病早期肾损伤的诊断价值 [J]. *检验医学与临床*, 2025, 22(5): 678-682.
- [28] 段雅倩. 细菌脂多糖(LPS)在糖尿病视网膜微血管病变中的作用 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(1): 283-289.
- [29] 苏津, 唐溢乐, 杨紫森, 等. 473 种肠道微生物与 2 型糖尿病及糖尿病微血管并发症的因果关系 [J]. *热带医学杂志*, 2025, 25(4): 459-464+587.