

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.015

论著·临床

血清 galectin-3、S-endoglin 水平与 1 型糖尿病儿童糖代谢紊乱及微血管并发症的相关性分析

刘建丽, 刘力铭, 厉红, 刘小娜, 张雪松, 焦丽华

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20201470)

作者单位: 063000 河北省唐山市妇幼保健院小儿内分泌科(刘建丽、刘小娜、张雪松、焦丽华), 儿科(刘力铭、厉红)

通信作者: 厉红, E-mail: 1513155186@163.com

【摘要】目的 探讨血清半乳凝集素-3(galectin-3)、可溶性内皮糖蛋白(S-endoglin)水平与 1 型糖尿病(T1DM)儿童糖代谢紊乱及微血管并发症的相关性。**方法** 选择 2016 年 2 月—2022 年 2 月河北省唐山市妇幼保健院小儿内分泌科收治 T1DM 患儿 105 例(T1DM 组),另选择健康儿童 52 例为健康对照组。根据 T1DM 患儿是否发生微血管并发症将其分为并发症亚组 28 例和无并发症亚组 77 例。检测 2 组血清 galectin-3、S-endoglin 及空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平。Pearson 分析 T1DM 患儿血清 galectin-3、S-endoglin 与 FPG、FINS、HOMA-IR 和 HbA_{1c} 的相关性,受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 galectin-3、S-endoglin 诊断 T1DM 儿童微血管并发症的价值。**结果** T1DM 组血清 galectin-3、S-endoglin、FPG、FINS、HOMA-IR、HbA_{1c} 水平均显著高于健康对照组($t/P = 24.934 / < 0.001, 13.370 / < 0.001, 12.924 / < 0.001, 5.954 / < 0.001, 88.256 / < 0.001, 14.378 / < 0.001$)。并发症亚组血清 galectin-3、S-endoglin 水平高于无并发症亚组($t/P = 21.812 / < 0.001, 7.495 / < 0.001$),血清 galectin-3、S-endoglin 水平与 FPG、FINS、HOMA-IR、HbA_{1c} 均呈正相关(galectin-3: $r/P = 0.356 / 0.006, 0.402 / 0.002, 0.562 / < 0.001, 0.411 / < 0.001$; S-endoglin: $r/P = 0.327 / 0.009, 0.417 / < 0.001, 0.593 / < 0.001, 0.428 / < 0.001$)。血清 galectin-3、S-endoglin 及二者联合诊断 T1DM 患儿并发微血管并发症的曲线下面积为 0.739、0.718、0.914,二者联合诊断效能高于各自单独诊断($Z = 3.183, 3.349, P$ 均 < 0.001)。**结论** T1DM 患儿高血清 galectin-3、S-endoglin 水平可能与糖代谢紊乱及微血管并发症发生有关。

【关键词】 1 型糖尿病;微血管并发症;糖代谢;半乳凝集素-3;可溶性内皮糖蛋白;相关性

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A

Correlation analysis of serum galectin-3 and S-endoglin levels with glucose metabolism disorders and microvascular complications in children with type 1 diabetes

Liu Jianli^{*}, Liu Liming, Li Hong, Liu Xiaona, Zhang Xuesong, Jiao Lihua. ^{*} Department of Pediatric Endocrinology, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Hebei Province, Tangshan 063000, China

Corresponding author: Li Hong, E-mail: 1513155186@163.com

Funding program: Hebei Medical Science Research Program(20201470)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation of serum galectin-3 and soluble endoglin (S-endoglin) levels with glucose metabolism disorders and microvascular complications in children with type 1 diabetes (T1DM). **Methods** From February 2016 to February 2022, 105 children with T1DM (T1DM group) were selected from the Pediatric Endocrinology Department of Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Hebei Province, and 52 healthy children were selected as the healthy control group. Children with T1DM were divided into a complication subgroup of 28 cases and an uncomplicated subgroup of 77 cases according to whether they had microvascular complications. Serum levels of galectin-3, S-endoglin, fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR) and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) were detected in the two groups. Pearson analyzed the correlation of serum galectin-3 and S-endoglin with FPG, FINS, HOMA-IR and HbA_{1c} in children with T1DM, and the receiver operating characteristic curve (ROC) analyzed the value of serum galectin-3 and S-endoglin in the diagnosis of microvascular complications in T1DM children. **Results** The levels of serum galectin-3, S-endoglin, FPG, FINS, HOMA-IR and HbA_{1c} in the T1DM group were significantly higher than those in the healthy control group ($t/P = 24.934 / < 0.001, 13.370 / < 0.001, 12.924 / < 0.001, 5.954 / < 0.001, 88.256 / < 0.001, 14.378 /$

<0.001). The levels of serum galectin-3 and S-endoglin in the complication subgroup were higher than those in the uncomplicated subgroup ($t/P=21.812/ <0.001, 7.495/ <0.001$). HbA_{1c} were positively correlated (galectin-3: $r/P=0.356/0.006, 0.402/0.002, 0.562/ <0.001, 0.411/ <0.001$; S-endoglin: $r/P=0.327/0.009, 0.417/ <0.001, 0.593/ <0.001, 0.428/ <0.001$). The areas under the curve of serum galectin-3, S-endoglin and their combination in the diagnosis of microvascular complications in children with T1DM were 0.739, 0.718, and 0.914. **Conclusion** The high serum levels of galectin-3 and S-endoglin in children with T1DM may be related to the disturbance of glucose metabolism and the occurrence of microvascular complications.

【Key words】 Type 1 diabetes mellitus; Microvascular complications; Sugar metabolism; Galectin-3; Soluble endoglin; Correlation

1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 是一种自身免疫性疾病, 主要因自身反应性 T 细胞激活引起 β 细胞功能障碍和凋亡、胰岛素绝对缺乏和血糖水平升高^[1]。国际糖尿病联盟糖尿病地图集第 9 版估计每年全球儿童和青少年 (15 岁以下) T1DM 患病例数达 98 200 例^[2]。我国 2010—2013 年 1~14 岁儿童 T1DM 患病率达 1.93/10 万, 较 20 世纪 90 年代增长了 3.8 倍^[3-4]。长期高血糖可引起 T1DM 患儿出现微血管并发症, 包括肾病、视网膜病变和神经病变等, 导致视力损害、肾衰竭和自主神经功能异常等, 严重威胁 T1DM 儿童健康和生命安全^[5-6]。半乳凝集素-3 (galectin-3) 是结合碳水化合物的凝集素蛋白家族成员之一, 参与炎症反应和免疫调节过程, 在鉴别前驱糖尿病和 2 型糖尿病中具有重要作用^[7]。可溶性内皮糖蛋白 (S-endoglin) 是一种整合于细胞膜上的跨膜糖蛋白, 参与血管发生、重构及内皮功能障碍过程, 与高血压、动脉粥样硬化等有关^[8]。galectin-3、S-endoglin 在儿童 T1DM 中的报道十分少见, 鉴于此, 现分析 galectin-3、S-endoglin 与 T1DM 糖代谢及微血管并发症的关系, 以为临床提供参考, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2016 年 2 月—2022 年 2 月河北省唐山市妇幼保健院小儿内分泌科收治 T1DM 患儿 105 例为 T1DM 组, 男 60 例, 女 45 例, 年龄 6~14 (10.54 \pm 2.77) 岁; 病程 0.1~7.0 (4.02 \pm 1.35) 年; 家族遗传史 45 例; 微血管并发症 28 例。另选择同期医院儿科接诊的 52 例健康儿童为健康对照组, 男 31 例, 女 21 例, 年龄 4~14 (10.04 \pm 2.51) 岁, 2 组受试儿性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (PZ051241), 受试儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合国际青少年糖尿病协会拟定的儿童和青少年 T1DM 临床实践指南^[9]; ②年龄 \leq 14 岁。(2) 排除标准: ①合并甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退; ②合并系统性红斑狼疮、湿疹等其他自身免疫性疾病、感染性疾病; ③合并恶性肿

瘤; ④原发性肾小球疾病、急性肾损伤; ⑤酮症酸中毒、低血糖昏迷。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 galectin-3、S-endoglin 水平检测: T1DM 患儿入组后次日、健康对照组门诊当日清晨采集肘静脉血 3 ml 注入干燥试管, 待血液凝固后取上层液置于 L535R 低速台式冷冻离心机 (湖南湘仪实验室仪器开发有限公司) 离心留取血清, -80°C 保存待测。取血清样本, 采用 HM-SY96A 酶标仪 (山东恒美电子科技有限公司) 以酶联免疫吸附试验检测, galectin-3 试剂盒购自上海捷门生物技术有限公司, S-endoglin 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3.2 糖代谢指标检测: 上述静脉血采用 AU480 全自动生化分析仪 (美国贝克曼库尔特公司) 检测空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS), 稳态模型计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), 全自动糖化血红蛋白检测仪 (青岛市三凯医学科技公司) 采用离子交换液相层析法检测糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 水平。

1.3.3 微血管并发症及其诊断: 糖尿病视网膜病变参考“我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2014 年)”相关诊断标准^[10]。糖尿病肾病参考“中国糖尿病肾脏病防治指南 (2021 年版)”相关诊断标准^[11]。糖尿病周围神经病变诊断: 具备疼痛、麻木、感觉异常等典型临床症状; 踝反射、针刺痛觉、震动觉、压力觉、温度觉中任意 1 项异常; 无临床症状者神经电生理检查提示外周神经传导速度减慢^[12]。T1DM 患儿根据是否发生微血管并发症将其分为并发症亚组 28 例和无并发症亚组 77 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.00 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; Pearson 分析血清 galectin-3、S-endoglin 与 FPG、FINS、HOMA-IR、 HbA_{1c} 的相关性; 受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 galectin-3、S-endoglin 诊断 T1DM 儿童微血管并发症的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 galectin-3、S-endoglin 水平比较 T1DM 组血清 galectin-3、S-endoglin 水平均高于健康对照组 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 健康对照组和 T1DM 组血清 galectin-3、S-endoglin 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 1 Comparison of serum galectin-3 and S-endoglin levels between healthy control group and T1DM group

组别	例数	galectin-3	S-endoglin
健康对照组	52	4.02 ± 1.04	5.89 ± 1.70
T1DM 组	105	35.12 ± 8.95	12.37 ± 3.28
<i>t</i> 值		24.934	13.370
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: galectin-3. 半乳糖凝集素-3; S-endoglin. 可溶性内皮糖蛋白

2.2 T1DM 患儿不同亚组血清 galectin-3、S-endoglin 水平比较 并发症亚组血清 galectin-3、S-endoglin 水平高于无并发症亚组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 并发症亚组和无并发症亚组血清 galectin-3、S-endoglin 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 2 Comparison of serum galectin-3 and S-endoglin levels between complication subgroups and uncomplicated subgroups

组别	例数	galectin-3	S-endoglin
无并发症亚组	77	32.51 ± 2.14	11.72 ± 1.47
并发症亚组	28	42.30 ± 1.70	14.16 ± 1.49
<i>t</i> 值		21.812	7.495
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: galectin-3. 半乳糖凝集素-3; S-endoglin. 可溶性内皮糖蛋白

2.3 2 组糖代谢指标比较 T1DM 组 FPG、FINS、HOMA-IR、HbA_{1c} 水平高于健康对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 血清 galectin-3、S-endoglin 与糖代谢指标的相关性 T1DM 组血清 galectin-3、S-endoglin 水平与 FPG、FINS、HOMA-IR、HbA_{1c} 均呈正相关 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 血清 galectin-3、S-endoglin 水平诊断 T1DM 患儿并发微血管并发症的价值 血清 galectin-3、S-endoglin 水平及二者联合诊断 T1DM 患儿并发微血管并发症的曲线下面积 (AUC) 为 0.739、0.718、0.914, 二者联合诊断 T1DM 患儿并发微血管并发症的价值高于各自单独检测 ($Z = 3.183, 3.349, P$ 均 < 0.001), 见表 5、图 1。

3 讨论

T1DM 又称胰岛素依赖型糖尿病, 该病起病急, 多

表 3 健康对照组和 T1DM 组糖代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 The difference of glucose metabolism indexes between healthy control group and T1DM group

组别	例数	FPG (mmol/L)	FINS (mmol/L)	HOMA-IR	HbA _{1c} (%)
健康对照组	52	3.62 ± 0.51	7.52 ± 1.06	0.72 ± 0.23	4.53 ± 1.03
T1DM 组	105	8.42 ± 2.65	10.39 ± 3.39	2.12 ± 0.41	7.89 ± 1.52
<i>t</i> 值		12.924	5.954	88.256	14.378
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 血清 galectin-3、S-endoglin 与糖代谢指标相关性分析

Tab. 4 Correlation analysis of serum galectin-3, S-endoglin and glucose metabolism indexes

指标	galectin-3		S-endoglin	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
FPG	0.356	0.006	0.327	0.009
FINS	0.402	0.002	0.417	<0.001
HOMA-IR	0.562	<0.001	0.593	<0.001
HbA _{1c}	0.411	<0.001	0.428	<0.001

注: galectin-3. 半乳糖凝集素-3; S-endoglin. 可溶性内皮糖蛋白

表 5 血清 galectin-3、S-endoglin 水平诊断 T1DM 患儿并发微血管并发症的价值

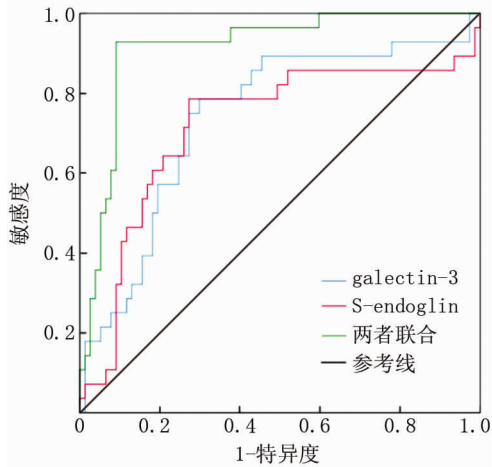
Tab. 5 serum levels of galectin-3 and S-endoglin in the diagnosis of microvascular complications in children with T1DM

因素	临界值	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数
galectin-3	36.12 $\mu\text{g/L}$	0.739(0.644 ~ 0.820)	0.750	0.701	0.451
S-endoglin	13.05 $\mu\text{g/L}$	0.718(0.621 ~ 0.801)	0.786	0.688	0.474
二者联合	—	0.914(0.843 ~ 0.960)	0.929	0.909	0.838

注: galectin-3. 半乳糖凝集素-3; S-endoglin. 可溶性内皮糖蛋白

因感染、饮食不当诱发, 临床症状与 2 型糖尿病相似, 易并发酮症酸中毒和低血糖, 需要使用胰岛素长期治疗, T1DM 血糖控制不佳与糖尿病肾病、视网膜病变、外周和自主神经病变等微血管并发症有关, 尽管在 T1DM 疾病控制和治疗方面取得了非常重要的进展, 但仍不能完全预防其微血管并发症的发生, 因此, 寻找 T1DM 微血管并发症的相关标志物十分重要^[11]。现有研究显示, 高血糖诱导的血管内皮功能失调及炎症介质的释放与 T1DM 微血管并发症的发生有关^[12]。

galectin-3 是一种 32 ~ 35 kD 大小的糖蛋白, 具有 1 个及以上进化保守碳水化合物识别结构域的 β -半乳糖苷结合凝集素, 在免疫细胞、上皮细胞、内皮细胞和感觉神经细胞等几乎所有类型的细胞内和细胞外空间均有分布, galectin-3 则通过其 N 末端结构域介导肽一肽结合, 从而调节细胞黏附、生长、分化、凋亡和血管生成, 参与包括炎症反应、免疫、组织纤维化和肿瘤等多



注:galectin-3. 半乳凝集素-3;S-endoglin. 可溶性内皮糖蛋白

图 1 血清 galectin-3、S-endoglin 水平诊断 T1DM 患儿并发微血管并发症的 ROC 曲线

Fig. 1 serum galectin-3 and S-endoglin levels in diagnosis of T1DM children with microvascular complications ROC curve

种病理过程^[13]。galectin-3 可进入细胞核并分泌到细胞表面和包括血清和尿液在内的生物体液中,是心脏病、肾病和癌症诊断或预后预测的生物学标志物^[14]。现有报道显示,2 型糖尿病患者外周血中 galectin-3 水平增高,且其水平与胰岛素分泌功能密切相关,galectin-3 可能通过炎症反应通路导致胰岛 β 细胞纤维化和胰岛素分泌功能受损,还介导胰岛素抵抗参与妊娠期糖尿病过程^[15]。本研究发现,血清 galectin-3 与儿童 T1DM 也存在密切关系,可能参与儿童 T1DM 发病、胰岛素抵抗及微血管损伤过程。现有研究发现,galectin-3 可直接与胰岛素受体结合抑制下游胰岛素信号传导,进而抑制肝细胞中葡萄糖输出,降低胰岛素敏感性^[16]。galectin-3 可与晚期糖基化终产物(AGE)受体结合形成 AGE 受体复合物聚集于肾血管内皮和系膜组织中,诱导肾纤维化,加剧糖尿病肾病的发生。galectin-3 还可通过介导神经炎症反应和氧化应激导致视网膜神经细胞退化,参与糖尿病视网膜病变过程^[17]。

endoglin 又称 CD105,是转化生长因子(TGF)-β₁和 TGF-β₃ 的跨膜受体,主要表达在内皮细胞、单核细胞/巨噬细胞、成纤维细胞和血管平滑肌细胞等各种血管壁细胞,参与血管发生和重构,在伤口愈合、缺氧、新生血管生成时 endoglin 表达增加并通过调节 TGF-β 信号传导刺激血管平滑肌细胞迁移、增殖和新生血管生成,并下调内皮型一氧化氮合酶表达,最终促进动脉粥样硬化^[18]。endoglin 可被基质金属蛋白酶裂解形成

S-endoglin 释放至外周血循环中,S-endoglin 水平升高被认是内皮损伤或功能障碍的标志^[19]。本研究发现,T1DM 患儿血清 S-endoglin 水平增高,且 S-endoglin 与 T1DM 糖代谢紊乱及微血管并发症的发生有关。Ekiz-Bilir 等^[20] 报道指出,2 型糖尿病患者 endoglin 水平高于健康受试者,且糖尿病肾病患者 endoglin 水平高于尿白蛋白正常的糖尿病患者,提示 endoglin 与糖尿病肾病的发生有关。Abu 等^[21] 报道也指出,增殖性糖尿病视网膜病变患者外周血中 S-endoglin 浓度增加,且与疾病活动性有关。可见 S-endoglin 与糖尿病患者微血管并发症有关,分析原因为 endoglin 可激活 Akt 进而激活血管内皮生长因子-A,促使血管细胞黏附分子-1 基因转录,导致内皮细胞活化、单核细胞浸润和炎症反应^[22]。endoglin 可降低内皮型一氧化氮合酶和膜内皮糖蛋白表达及其信号转导,影响血管收缩功能^[23],导致血管功能障碍。endoglin 还可促使肌成纤维细胞分化和细胞外基质产生,促使纤维化进程^[24],最终导致微血管并发症的发生。

ROC 分析结果显示,血清 galectin-3、S-endoglin 在 T1DM 患儿并发微血管并发症中具有诊断价值,提示血清 galectin-3、S-endoglin 可作为 T1DM 微血管并发症的潜在生物学指标,为临床辨别微血管并发症提供可靠信息。

综上,T1DM 患儿血清 galectin-3、S-endoglin 水平均增高,且与 T1DM 糖代谢紊乱及微血管并发症发生有关,可作为 T1DM 微血管并发症诊断的标志物,可为临床诊治提供一定信息。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘建丽:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘力铭:提出研究思路,研究选题;厉红:设计论文框架,进行文献调研与整理;刘小娜:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张雪松:资料搜集整理,论文修改;焦丽华:进行统计学分析

参考文献

[1] Desai S, Deshmukh A. Mapping of type 1 diabetes mellitus[J]. Curr Diabetes Rev, 2020, 16(5):438-441. DOI:10.2174/157339981566191004112647.

[2] Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107842. DOI:10.1016/j.diabres.2019.107842.

[3] 刘合作,孙琦,魏薇,等. 儿童 1 型糖尿病生命早期相关影响因素的病例对照研究[J]. 中国学校卫生, 2021, 42(1):128-131. DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2021.01.031.

Liu HZ, Sun Q, Wei W, et al. A case-control study of early life factors

- associated with type 1 diabetes mellitus in children [J]. *Chinese Journal of School Health*, 2021, 42 (1) : 128-131. DOI: 10. 16835/j.cnki. 1000-9817. 2021. 01. 031.
- [4] Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study [J]. *BMJ*, 2018, 360: j5295. DOI: 10. 1136/bmj. j5295.
- [5] Kara O, Can ME. Evaluation of microvascular changes in retinal zones and optic disc in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259 (2) : 323-334. DOI: 10. 1007/s00417-020-04935-x.
- [6] 辛颖. 儿童糖尿病微血管和大血管并发症 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25 (11) : 833-836. DOI: CNKI: SUN: ZSEK. 0. 2010-11-010.
Xin Y. Microvascular and macrovascular complications in children with diabetes [J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2010, 25 (11) : 833-836. DOI: CNKI: SUN: ZSEK. 0. 2010-11-010.
- [7] Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, et al. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor [J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38 (5) : 527-533. DOI: 10. 1007/s40618-014-0222-2.
- [8] Vicen M, Igraja SÚ IC, Tripskú K, et al. Membrane and soluble endoglin role in cardiovascular and metabolic disorders related to metabolic syndrome [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78 (6) : 2405-2418. DOI: 10. 1007/s00018-020-03701-w.
- [9] Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents [J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 (Suppl 27) : 7-19. DOI: 10. 1111/pedi. 12773.
- [10] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2014. 11. 014.
Ophthalmology Society of Chinese Medical Association. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diabetic retinopathy in China (2014) [J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2014, 50 (11) : 851-865. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2014. 11. 014.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南 (2021 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (8) : 762-784. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20210706-00369.
Microvascular Complications Group, Diabetes Society, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the prevention and treatment of diabetic nephropathy (2021 edition) [J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2021, 13 (8) : 762-784. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20210706-00369.
- [12] 胡启桢, 顾蕙兰, 秦瑶, 等. 161 例成人起病经典 1 型糖尿病微血管并发症的临床特征及相关风险因素分析 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2021, 41 (9) : 1364-1368. DOI: 10. 7655/NYDX-BNS20210915.
Hu QZ, Gu HL, Qin Y, et al. Clinical characteristics and related risk factors analysis of 161 cases of adult onset classic type 1 diabetes microvascular complications [J]. *Journal of Nanjing Medical University: Natural Science edition*, 2021, 41 (9) : 1364-1368. DOI: 10. 7655/NYDXBNS20210915.
- [11] Bhattarai S, Godsland IF, Misra S, et al. Metabolic health and vascular complications in type 1 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33 (9) : 634-640. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2019. 05. 026.
- [12] Falkowski B, Rogowicz-Frontczak A, Szczepanek-Parulska E, et al. Novel biochemical markers of neurovascular complications in type 1 diabetes patients [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (1) : 198. DOI: 10. 3390/jem9010198.
- [13] Nangia-Makker P, Hogan V, Raz A. Galectin-3 and cancer stemness [J]. *Glycobiology*, 2018, 28 (4) : 172-181. DOI: 10. 1093/glycob/cwy001.
- [14] Dong R, Zhang M, Hu Q, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41 (2) : 599-614. DOI: 10. 3892/ijmm. 2017. 3311.
- [15] Vora A, de Lemos JA, Ayers C, et al. Association of Galectin-3 with diabetes mellitus in the Dallas Heart Study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (10) : 4449-4458. DOI: 10. 1210/je. 2019-00398.
- [16] Li P, Liu S, Lu M, et al. Hematopoietic-derived galectin-3 causes cellular and systemic insulin resistance [J]. *Cell*, 2016, 167 (4) : 973-984. e12. DOI: 10. 1016/j. cell. 2016. 10. 025.
- [17] Mendonca HR, Carpi-Santos R, da Costa Calaza K, et al. Neuroinflammation and oxidative stress act in concert to promote neurodegeneration in the diabetic retina and optic nerve: galectin-3 participation [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15 (4) : 625-635. DOI: 10. 4103/1673-5374. 266910.
- [18] Lee Y, Lee J, Nam SK, et al. S-endoglin expression is induced in hyperoxia and contributes to altered pulmonary angiogenesis in bronchopulmonary dysplasia development [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1) : 3043. DOI: 10. 1038/s41598-020-59928-x.
- [19] 徐庆东, 郭焕开, 陈洁欣, 等. 血清 SFRP4 水平与 2 型糖尿病肾病患者胰岛素抵抗、肾功能及肾纤维化指标的相关性 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (2) : 158-162. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 02. 011.
- [20] Ekiz-Bilir B, Bilir B, Aydin M, et al. Evaluation of endocan and endoglin levels in chronic kidney disease due to diabetes mellitus [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15 (1) : 86-91. DOI: 10. 5114/aoms. 2018. 79488.
- [21] Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, De Hertogh G, et al. The angiogenic biomarker endocan is upregulated in proliferative diabetic retinopathy and correlates with vascular endothelial growth factor [J]. *Curr Eye Res*, 2015, 40 (3) : 321-331. DOI: 10. 3109/02713683. 2014. 921312.
- [22] Nejmanová I, Vitverová B, Eissazadeh S, et al. High soluble endoglin levels affect aortic vascular function during mice aging [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, 8 (12) : 173. DOI: 10. 3390/jcdd8120173.
- [23] Gerrits T, Zandbergen M, Wolterbeek R, et al. Endoglin promotes myofibroblast differentiation and extracellular matrix production in diabetic nephropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (20) : 7713. DOI: 10. 3390/ijms21207713.
- [24] Bus P, Gerrits T, Heemskerk SAC, et al. Endoglin mediates vascular endothelial growth factor-A-induced endothelial cell activation by regulating Akt signaling [J]. *Am J Pathol*, 2018, 188 (12) : 2924-2935. DOI: 10. 1016/j. ajpath. 2018. 08. 005.