

## 糖尿病视网膜病变脂肪因子与血管病变相关因子关系的研究

边海霞<sup>1)</sup>, 张红兵<sup>2)</sup>

(1) 定州市妇幼保健院眼科, 河北 定州 073000; 2) 西安医学院附属第一人民医院眼科, 陕西 西安 710002)

**[摘要]** **目的** 探讨糖尿病视网膜病变脂肪因子与血管病变相关因子的关系。 **方法** 选择糖尿病及糖尿病视网膜病变(DR)患者86例,分为单纯糖尿病组(A组)、非增生型DR组(B组)、增生型DR组(C组),每组分别有31例、30例、25例。同时选择同期行健康体检的健康人群35例为D组。入选后分别检测各组血清内脂素、抵抗素、瘦素及MMP-2、MMP-9水平。 **结果** A组内脂素、抵抗素、瘦素较D组虽有变化差异无统计学意义( $P>0.05$ ),B组内脂素、抵抗素、瘦素较D组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。C组抵抗素、瘦素较A、D组差异有统计学意义( $P<0.05$ ),内脂素较A、B、C组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。A组患者MMP-2、MMP-9较D组虽有变化但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。B组患者MMP-2、MMP-9较D组存在升高( $P<0.05$ )。C组患者MMP-2、MMP-9较A、D组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。内脂素与MMP-2、MMP-9呈负相关( $P<0.05$ )。瘦素与抵抗素与MMP-2呈正相关( $P<0.05$ )。 **结论** 脂肪因子紊乱及MMP-2、MMP-9失调是DR发生的重要因素,纠正其代谢紊乱具有重要意义。

**[关键词]** 脂肪因子; MMP; 糖尿病视网膜病变

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2015)01-0108-03

## Relationship of Adipokines and Vascular Disease Related Factors in Diabetic Retinopathy

BIAN Hai-xia<sup>1)</sup>, ZHANG Hong-bing<sup>2)</sup>

(1) Dept. of Ophthalmology, Dingzhou Maternal and Child Health Hospital, Dingzhou Hebei 073000; 2) Dept. of Ophthalmology, First Affiliated People's Hospital, Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi 710002, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship of adipokines and vascular disease related factors in diabetic retinopathy. **Methods** Eighty-six patients with diabetes and/or diabetic retinopathy (DR) were divided into simple diabetic group (A, 31 cases), non-proliferative DR group (B, 30 cases) and proliferative DR group (C, 25 cases), with 35 healthy persons as control group (D). The levels of serum visfatin, resistin, leptin, MMP-2 and MMP-9 in each group were measured. **Results** Compared with group D, the changes of visfatin, resistin, leptin, MMP-2 and MMP-9 levels in group A had no significant differences ( $P>0.05$ ), while the levels of visfatin, resistin and leptin in group B showed significant differences ( $P<0.05$ ), and the MMP-2 and MMP-9 levels increased significantly ( $P<0.05$ ). There were significant differences in the levels of resistin, leptin, MMP-2 and MMP-9 between group C and groups A and D ( $P<0.05$ ), and the level of visfatin in group A showed a significant difference compared with groups A, B and C ( $P<0.05$ ). Visfatin level was significantly negatively correlated with MMP-2 and MMP-9 ( $P<0.05$ ), while levels of leptin, resistin and MMP-2 were significantly positively correlated ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Adipokines disorders and imbalance

**[基金项目]** 西安市科技计划资助项目(YF07136)

**[作者简介]** 边海霞(1977~),女,河北定州市人,医学学士,主治医师,主要从事临床眼科研究工作。

**[通讯作者]** 张红兵. E-mail:zhanghb@163.com

expression of MMP-2 and MMP-9 are important factors for the occurrence of DR, so correcting their metabolic disorders is significant in the prevention and treatment of DR.

[Key words] Adipokines; MMP; Diabetic retinopathy

视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病微血管病变的主要并发症之一, 随病程进展发病率逐渐增高, 病程 10 a 以上者发病率增至 69%~90%<sup>[1]</sup>. 早期出现视网膜后极部散在微血管瘤和小点状或小片状出血, 随着病情的发展, 可出现白色或黄白色渗出, 视网膜上出现广泛的新生血管, 严重损害视力<sup>[2]</sup>. 在糖尿病及视网膜病变的发生及发展过程中, MMP 家族可选择性降解细胞外基质, 对血管内皮细胞异常迁移和增殖进行控制. 内脂素及抵抗素是近几年发现的脂肪细胞因子, 参与体内能量代谢、血管炎症反应, 与体内脂代谢及胰岛素抵抗密切相关<sup>[3]</sup>. 但目前尚未对糖尿病视网膜病变患者 MMP 家族与脂肪因子的关系展开研究. 笔者对自 2011 年 1 月至 2013 年 6 月就诊于定州市妇幼保健院糖尿病视网膜病变患者检测了血清内脂素、抵抗素、瘦素及 MMP-2、MMP-9 水平, 旨在探讨两者发病过程中的作用及关系, 现报告如下.

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择自 2011 年 1 月至 2013 年 6 月期间到定州市妇幼保健院就诊的糖尿病及糖尿病视网膜病变患者 86 例, 年龄 51~76 岁, 平均 (64.1±12.5) 岁, 男性 47 例, 女性 39 例. 所有入选患者糖尿病诊断均符合世界卫生组织 (WHO) 制定的糖尿病诊断标准<sup>[4]</sup>, 糖尿病视网膜病变的确立依靠散瞳后眼底、荧光素眼底血管造影检查确立. 根据患者病变程度, 分为单纯糖尿病组 (A 组)、非增生型 DR 组 (B 组)、增生型 DR 组 (C 组), 每组分别有 31 例、30 例、25 例. 同时选择同期行健康体检的健康人群 35 例为 D 组. 所有对象入选后均签署知情同意书, 并申请医院伦理委员会审查通过.

### 1.2 观察指标

**1.2.1 血清内脂素、抵抗素、瘦素检测** 各组对象分别于入选后次日清晨取空腹静脉血 4 mL, 静置 30 min 后离心, 取血清 -70 °C 保存待检. 血清内脂素采用 ELISA 法检测, 内脂素 (Visfatin)、抵抗素 (Resistin) 瘦素 (Leptin) ELISA Kit 购置于美国 RD 公司.

**1.2.2 MMP-2 与 MMP-9 测定** 各组均于入选后次日晨抽取静脉血 3 mL, 室温静置 30 min 后离

心, 取血清留存待检. 检验由定州市妇幼保健院检验科完成, 采用 ELISA 法测定 IL-18 和 NT-ProBNP, 试剂盒由陕西博达科技生物有限公司提供.

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS 软件进行统计分析, 计量资料均采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用方差分析及  $q$  检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 并进行 Person 相关性分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 各组血清内脂素、抵抗素、瘦素比较

D 组内脂素、抵抗素、瘦素水平均值参考值范围内. A 组内脂素、抵抗素、瘦素较 D 组虽有变化但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), B 组内脂素、抵抗素、瘦素较 D 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). C 组抵抗素、瘦素较 A、D 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 内脂素较 A、B、D 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1.

### 2.2 各组 MMP-2、MMP-9 比较

D 组研究对象 MMP-2、MMP-9 检测结果均在参考值范围内, A 组患者 MMP-2、MMP-9 较 D 组虽有变化但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ). B 组患者 MMP-2、MMP-9 较 D 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). C 组患者 MMP-2、MMP-9 较 A、D 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2.

### 2.3 脂肪因子与 MMP-2、MMP-9 相关性分析

分析脂肪因子与 MMP-2、MMP-9 相关性, 结果显示内脂素与 MMP-2、MMP-9 呈负相关 ( $P < 0.05$ ). 抵抗素与 MMP-2 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 MMP-9 无显著相关性 ( $P > 0.05$ ). 瘦素与抵抗素与 MMP-2 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 MMP-9 无相关性 ( $P > 0.05$ ), 见表 3.

## 3 讨论

DR 是糖尿病所致常见的微血管病变之一. 随糖尿病病程进展, DR 发病率呈上升趋势. 早期出现视网膜后极部散在微血管瘤和小点状或小片状出血, 视网且随膜静脉充盈扩张、轻度迂曲. 随着病情的发展, 除了微血管瘤和点、片状出血外,

表 1 各组血清内脂素、抵抗素、瘦素比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 1 Comparison of the levels of serum visfatin, resistin and leptin among the four groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	内脂素 (ng/mL)	抵抗素 (ng/mL)	瘦素 ( $\mu\text{g/L}$ )
A组	31	7.53 ± 1.04	6.89 ± 0.93	13.58 ± 2.31
B组	30	6.27 ± 1.81*	7.71 ± 0.46*	15.42 ± 2.03*
C组	25	4.63 ± 1.56* $\Delta$ $\blacktriangle$	8.98 ± 0.97* $\Delta$	18.05 ± 2.95* $\Delta$
D组	35	8.04 ± 1.56	6.53 ± 0.59	10.79 ± 1.24

与D组比较, \* $P < 0.05$ ; 与A组比较,  $\Delta P < 0.05$ ; 与B组比较,  $\blacktriangle P < 0.05$ .

表 2 各组 MMP-2、MMP-9 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 2 Comparison of the levels of MMP-2 and MMP-9 among the four groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MMP-2 (ng/mL)	MMP-9 (ng/mL)
A组	31	385.97 ± 74.06	520.76 ± 83.16
B组	30	453.01 ± 29.47*	613.84 ± 99.45*
C组	25	596.84 ± 23.72* $\Delta$	724.26 ± 103.89* $\Delta$
D组	35	259.84 ± 64.57	412.74 ± 90.85

与D组比较, \* $P < 0.05$ ; 与A组比较,  $\Delta P < 0.05$ .

表 3 脂肪因子与 MMP-2、MMP-9 相关性分析

Tab. 3 Correlation analysis of adipokines with MMP-2 and MMP-9

项目	MMP-2	MMP-9
内脂素		
<i>r</i>	-0.546*	-0.437*
抵抗素		
<i>r</i>	0.376*	0.241
瘦素		
<i>r</i>	0.438*	0.1287

\* $P < 0.05$ .

同时出现白色或黄白色渗出, 病变往往波及黄斑区影响视力<sup>[9]</sup>. 进一步发展可致视网膜和视乳头上出现广泛的新生血管, 并有结缔组织增殖, 视网膜反复出血, 棉絮状渗出增多, 严重损害视力. 晚期或严重病例, 可反复发生大量的玻璃体出血, 出血如不能完全吸收可产生机化条索, 与视网膜粘连, 引起增殖性玻璃体视网膜病变, 增殖条索牵拉视网膜引起视网膜脱离, 最后导致失明. 近年的研究发现, 细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的主要成分之一胶原蛋白的水解在肿瘤生长及新生血管形成过程中发挥重要作用<sup>[9]</sup>. 内脂素、抵抗素、瘦

素等脂肪因子的正常分泌可维持体内能量代谢、脂代谢的平衡, 糖尿病多存在脂肪因子代谢紊乱, 但 MMP 与脂肪因子相关性尚未阐明, 因此我们对 DR 患者展开该项研究具有重要意义<sup>[7]</sup>.

本研究表明, 非增生型 DR 患者内脂素、抵抗素、瘦素较 D 组有差异, 增生型 DR 患者抵抗素、瘦素较对照组及单纯糖尿病患者有统计学意义, 内脂素较其余 3 组有统计学意义. 非增生型 DR 患者 MMP-2、MMP-9 较对照组存在显著性升高, 非增生型 DR 患者 MMP-2、MMP-9 较对照组及单纯糖尿病患者组存在统计学意义. 内脂素等脂肪因子在酰胺腺嘌呤二核苷酸生物合成中起重要的限速酶<sup>[8]</sup>, 靶器官炎症及机体内分泌状态调控均有其参与. 糖尿病可致脂代谢紊乱及脂肪因子代谢失衡, 这也会加重胰岛素抵抗<sup>[9]</sup>. 四型胶原作为构成 ECM 的重要胶原成分之一, MMP-2 及 MMP-9 可特异性降解四型胶原, 导致正常状态下隐藏的功能位点暴露, 而该位点暴露参与新生血管形成过程中的基膜降解及细胞外机制重塑、细胞迁移等过程, 共同促使新生血管形成<sup>[10]</sup>. 分析脂肪因子与 MMP-2、MMP-9 相关性, 结果显示内脂素与 MMP-2、MMP-9 呈负相关. 瘦素与抵抗素与 MMP-2 呈正相关. 提示糖尿病发病的病理过程中, 脂肪因子的代谢紊乱与细胞外基质的重构存在密切关系, 早期对脂肪因子代谢的调节, 有可能减缓 DR 病变中新生血管形成的进程.

综上所述, 血清脂肪因子评价及 MMP-2、MMP-9 在评估糖尿病所致脂代谢紊乱及新生血管形成导致糖尿病视网膜病变的关系方面具有重要的临床意义, 密切监测体内脂肪因子及 MMP-2、MMP-9 并进行相关干预, 有助于控制 DR 发病率, 值得在临床工作中推广.

### [参考文献]

- [1] HABEEB N M, YOUSSEF O I, SAAB A A, et al. Adiponectin as a marker of complications in type I diabetes [J]. Indian Pediatr, 2012, 49(4):277 - 280.
- [2] MAO D, PENG H, LI Q, et al. Aqueous humor and plasma adiponectin levels in proliferative diabetic retinopathy patients [J]. Curr Eye Res, 2012, 37(9):803 - 808.
- [3] ROSE D P, VONA-DAVIS L. The cellular and molecular mechanisms by which insulin influences breast cancer risk and progression [J]. Endocr Relat Cancer, 2012, 19(6): R225 - R241.
- [4] SAKAMOTO F, KATAKAMI N, KANETO H, et al. Association of serum YKL-40 levels with urinary albumin excre-

- tion rate in young Japanese patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Endocr J*, 2013, 60(1):73-79.
- [5] CHOE E Y, WANG H J, KWON O, et al. Variants of the adiponectin gene and diabetic microvascular complications in patients with type 2 diabetes[J]. *Metabolism*, 2013, 62(5):677-685.
- [6] COSTAGLIOLA C, DANIELE A, DELL'OMO R, et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and adiponectin in patients with type 2 diabetes before and after intravitreal bevacizumab injection[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 110(3):50-54.
- [7] OMAE T, NAGAOKA T, TANANO I, et al. Adiponectin-induced dilation of isolated porcine retinal arterioles via production of nitric oxide from endothelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(7):4 586-4 594.
- [8] ANTOSZEWSKA M. Evaluation of the levels of metalloproteinase-2 in patients with abdominal aneurysm and abdominal hernias [J]. *Pol Przegl Chir*, 2013, 85 (5):271-278.
- [9] 申红霞. 糖尿病足下肢动脉病变的诊断及介入治疗进展[J]. *国外医学(医学地理分册)*, 2012, 32(4):288-290.
- [10] SANTOS J M, TEWARI S, LIN J Y, et al. Interrelationship between activation of matrix metalloproteinases and mitochondrial dysfunction in the development of diabetic retinopathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 438(4):760-764.
- (2014-11-10 收稿)

(上接第 104 页)

理学,而在急诊医学领域的应用相对较少.本研究的目的主要为探讨 STEMI 患者在急诊科就诊之初应用急诊临床路径的效果评价.

通过实施急诊临床路径可明显缩短 STEMI 患者发病到开始静脉溶栓的时间,减少患者急诊治疗时间,大大减少治疗费用,有效提高患者及其家属的满意度.应用急诊临床路径后,全科医务人员根据标准的工作流程执行临床路径,使医生开具医嘱规范化,同时护士可主动执行临床路径表上的护理项目,而不是被动服从医嘱,医生与护士密切协作,同时开展医疗护理工作,根据统一的顺序和时间使患者获得最佳的临床诊疗计划,使治疗过程既有计划性,又具有科学性,避免了因各种因素引起的浪费时间,为 STEMI 患者快速开通梗死相关动脉,挽救更多心肌创造条件<sup>[3]</sup>.

急诊科是急、危、重症患者就诊的第一站,实行临床路径管理是我国经济及社会发展的必然趋势.患者在急诊科就诊之初,为了避免患者在检查、治疗、转运等阶段耽误时间,使心肌梗死

急救流程顺利通畅,实现“无缝”救治,应尽早启动急性心肌梗死临床路径,迅速开放绿色通道,优化抢救过程<sup>[4]</sup>.因此,对急诊科的医务工作人员提出了更严格的要求,我们应积极参与临床路径的执行,增强急诊抢救能力、应变能力和各种综合能力,使急性心肌梗死患者得到最有效、快速及安全的救治.

#### [参考文献]

- [1] 袁剑云,英立平. 临床路径实施手册[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,2003:4.
- [2] CANNON C P. Critical pathway for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: February 2002 [J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2002, 1(1):12-21.
- [3] 祝振忠,王海英,程捷. 临床路径在急性ST段抬高型心肌梗死中的应用及效果 [J]. *中外医疗*, 2008, (31): 16-18.
- [4] 林俊雄. 急诊科实施急性ST段抬高心肌梗死临床路径 [J]. *吉林医学*, 2014, 35(5):899-900.
- (2014-10-02 收稿)