

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.03.015

文章编号: 1005-8982 (2018) 01-0073-05

## 糖尿病视网膜病变患者血清 Chemerin 水平变化 及在病情评估中的意义\*

郭广海<sup>1</sup>, 王欣玲<sup>2</sup>

(1. 山东省肥城矿业中心医院, 山东 肥城 271608;  
2. 中国医科大学第四医院, 辽宁 沈阳 110032)

**摘要: 目的** 探讨糖尿病视网膜病变 (DR) 患者血清 Chemerin 水平变化及在病情评估中的意义。**方法** 选取 2 型糖尿病患者 142 例, 根据检查结果将患者分为非 DR 组 ( $n=53$ )、非增生型 DR 组 ( $n=47$ ) 和增生型 DR 组 ( $n=42$ ), 同期, 选取健康者 40 例作为对照组, 收集临床资料, 检测血清 Chemerin、白细胞介素 6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平, 分析 DR 病程与该指标的相关性, 及 DR 患者血清 Chemerin 水平与其他指标的相关性, 利用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 Chemerin 在预测 DR 病程进展中的价值。**结果** 增生型 DR 组患者病程、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 及低密度脂蛋白 (LDL-C) 均高于其他 3 组, 且非增生型 DR 组 > 非 DR 组 > 对照组, 而高密度脂蛋白 (HDL-C) 则呈从增生型 DR 组到对照组依次递增趋势, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 增生型 DR 组患者血清 Chemerin、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均高于非增生型 DR 组、非 DR 组和对照组, 且非增生型 DR 组 > 非 DR 组 > 对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 排除其他各指标的影响后, DR 病程与 Chemerin、IL-6、TNF- $\alpha$ 、HbA1c 及 LDL-C 呈正相关, 而与 HDL-C 呈负相关 ( $r=0.582, 0.531, 0.498, 0.348, 0.335$  和  $-0.352$ , 均  $P < 0.05$ ); Pearson 相关分析显示, DR 患者血清 Chemerin 水平与病程、IL-6、TNF- $\alpha$ 、HbA1c 及 LDL-C 均呈正相关 ( $r=0.359, 0.643, 0.667, 0.504$  和  $0.482$ , 均  $P < 0.05$ ); ROC 曲线分析显示, 当 Chemerin=38.9  $\mu\text{g/L}$  时, 敏感性为 72.0%, 特异性为 83.0%。**结论** DR 患者血清 Chemerin 水平升高, 且与病程有关, 可作为早期预测增生型 DR 的辅助指标。

**关键词:** 糖尿病视网膜病变; Chemerin; 糖尿病; 病情评估

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

## Serum level changes of Chemerin in patients with diabetic retinopathy and its significance in condition assessment\*

Guang-hai Guo<sup>1</sup>, Xin-ling Wang<sup>2</sup>

(1. Feicheng Mining Center Hospital, Feicheng, Shandong 271608, China; 2. The Fourth Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110032, China)

**Abstract: Objective** To investigate the serum level changes of Chemerin in patients with diabetic retinopathy (DR) and its significance in condition assessment. **Methods** A total of 142 cases with type 2 diabetes were selected. Patients were divided into non-DR group ( $n=53$ ), non-proliferative DR group ( $n=47$ ) and proliferative DR group ( $n=42$ ) according to the test results. In the same period, 40 healthy subjects were selected for control group. Clinical data were collected. Serum levels of Chemerin, interleukin -6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were detected. The correlations between DR course and other indicators were analyzed with multivariate analysis. The correlations between serum levels of Chemerin in patients with DR and other indicators were analyzed with Pearson analysis.

收稿日期: 2017-04-17

\* 基金项目: 辽宁省自然科学基金 (No: 2013021016)

The value of serum Chemerin in predicting progression of DR was analyzed with receiver operating characteristic curve (ROC curve). **Results** The course, fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein (LDL-C) in proliferative DR group were higher than those in non-proliferative DR group, non-DR group and the control group; and the indicator levels in non-DR group were higher than the control group, but were lower than non-proliferative DR group; while the high density lipoprotein (HDL-C) increased more in the control group compared with the proliferative DR group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The serum levels of Chemerin, IL-6 and TNF- $\alpha$  in the proliferative DR group were higher than the non-proliferative DR group, non-DR group and control group, and the indicator levels in non-DR group were higher than the control group, but were lower than non-proliferative DR group, the differences were statistical significance ( $P < 0.05$ ). After excluding the impact of other indicators, the course of DR was positively correlated with Chemerin, IL-6, TNF- $\alpha$ , HbA1c and LDL-C, but was negatively correlated with HDL-C ( $r' = 0.582, 0.531, 0.498, 0.348, 0.335$  and  $-0.352$ , all  $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the serum levels of Chemerin in patients with DR were positively correlated with disease progression, IL-6, TNF- $\alpha$ , HbA1c and LDL-C ( $r = 0.359, 0.643, 0.667, 0.504$  and  $0.482$ , all  $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that when Chemerin equaled  $38.9 \mu\text{g/L}$ , the sensitivity was 72.0% and the specificity was 83.0%. **Conclusion** The serum level of Chemerin in patients with DR was significantly increased, and was related with course of disease. It could be used as aided index for early prediction of proliferative DR.

**Keywords:** diabetic retinopathy; chemerin; diabetes; condition assessment

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 作为糖尿病患者重要的微血管并发症, 发病约占糖尿病患者总人数的 25% 左右, 是导致患者视力功能障碍及失明的重要原因<sup>[1]</sup>。研究表明<sup>[2]</sup>, DR 发生及进展过程不仅与血糖控制及糖尿病病程有关, 而且脂质代谢紊乱在 DR 病程中亦发挥重要作用。Chemerin 作为新近发现的脂肪细胞因子, 在脂质代谢、炎症及免疫反应中发挥重要作用<sup>[3]</sup>, 研究表明<sup>[4]</sup>, 在多种代谢性及炎症性疾病患者血清中 Chemerin 水平发生变化。近年来 Chemerin 与 DR 发病相关性越来越受到临床重视, 本研究拟对 DR 患者血清 Chemerin 水平变化进行分析, 旨在探讨其与 DR 的相关性及在评估患者病情中的意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 3 月 -2016 年 4 月在本院住院治疗的 2 型糖尿病患者 142 例。其中, 男性 78 例, 女性 64 例; 平均 ( $54.2 \pm 9.7$ ) 岁。患者诊断均符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2010 版)》<sup>[5]</sup>。排除心肝肾等重要脏器严重功能障碍者、高血压者、冠状动脉粥样硬化性心脏病者、其他眼科疾患者及眼底病变无法分级者。所有患者均接受视力、间接检眼镜、裂隙灯显微镜及眼底血管造影检查, 根据检查结果, 参照美国眼科学会 DR 临床分期标准<sup>[6]</sup>将患者分为非 DR 组 ( $n = 53$ )、非增生型 DR 组 ( $n = 47$ ) 和增生型 DR 组 ( $n = 42$ )。同期, 从本院体检中心选取健康者 40 例作为对照组,

均排除糖尿病、全身性疾病及眼部疾病者。本研究通过医院伦理委员会批准, 所有患者均行知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集** 收集所有研究对象入院时性别、年龄、身高、体重、病程及烟酒嗜好等一般资料, 以及空腹血糖 (fasting blood sugar, FPG)、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c)、三酰甘油 (total cholesterol, TG)、总胆固醇 (triglycerides, TC)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL-C)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL-C) 等生化指标。

**1.2.2 血清 Chemerin、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 检测** 所有研究对象空腹抽取肘静脉血 6 ml, 于  $3500 \text{ r/min}$  离心 10 min, 留取血清, 置入  $-70^\circ\text{C}$  冰箱冷冻保存备检。利用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 对血清中 Chemerin、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平进行检测, 所用试剂盒均由上海通蔚试剂有限公司提供, 均在标准实验室按试剂盒说明书进行操作。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用方差分析, 两两比较用 LSD- $t$  检验, 计数资料以率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验, 相关分析用 Pearson 法, ROC 曲线预测病程进展中的价值,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 4组患者临床资料

4组患者在性别、年龄、体重指数差异无统计学意义( $P>0.05$ ),患者病程、FPG、HbA1c、TC、TG及LDL-C从增生型DR组、非增生型DR组、非DR组到对照组,数值依次递减,而HDL-C则呈从增生型DR组到对照组依次递增,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

### 2.2 4组患者血清 Chemerin、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平

4组患者血清 Chemerin、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),从增生型DR组、非增生型DR组、非DR组到对照组,数值依次递减,差异有统

计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 DR病程与其他指标相关性

多因素相关性分析显示,DR病程与Chemerin、IL-6、TNF- $\alpha$ 、FPG、HbA1c及LDL-C呈正相关,而与HDL-C呈负相关( $r=0.923、0.889、0.853、0.432、0.514、0.617$ 和 $-0.698$ ,均 $P<0.05$ ),排除其他各指标的影响后,DR病程与Chemerin、IL-6、TNF- $\alpha$ 、HbA1c及LDL-C呈正相关,而与HDL-C呈负相关( $r'=0.582、0.531、0.498、0.348、0.335$ 和 $-0.352$ ,均 $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 DR患者血清 Chemerin水平与其他指标相关性

Pearson相关分析显示,DR患者血清 Chemerin水平与病程、IL-6、TNF- $\alpha$ 、HbA1c及LDL-C均呈正相

表1 4组患者一般资料比较

组别	例数	男/女/例	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$ )	病程/ (年, $\bar{x}\pm s$ )	体重指数/ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ , $\bar{x}\pm s$ )	FPG/ ( $\text{mmol}/\text{L}$ , $\bar{x}\pm s$ )
增生型DR组	42	25/17	54.9 $\pm$ 10.2	9.9 $\pm$ 2.2 <sup>2)3)</sup>	22.7 $\pm$ 2.5	10.2 $\pm$ 2.2 <sup>1)2)3)</sup>
非增生型DR组	47	27/20	53.6 $\pm$ 8.9	8.1 $\pm$ 1.3 <sup>2)</sup>	23.1 $\pm$ 2.7	8.8 $\pm$ 1.7 <sup>1)2)</sup>
非DR组	53	31/22	49.8 $\pm$ 8.4	2.0 $\pm$ 0.8	22.3 $\pm$ 2.4	7.7 $\pm$ 1.6 <sup>1)</sup>
对照组	40	23/17	53.1 $\pm$ 9.2	-	22.9 $\pm$ 2.8	5.2 $\pm$ 0.2
$F/\chi^2$ 值		0.051	0.976	12.694	1.083	18.648
$P$ 值		0.997	0.147	0.000	0.095	0.000

组别	HbA1c/ (%, $\bar{x}\pm s$ )	TC/ ( $\text{mmol}/\text{L}$ , $\bar{x}\pm s$ )	TG/ ( $\text{mmol}/\text{L}$ , $\bar{x}\pm s$ )	LDL-C/ ( $\text{mmol}/\text{L}$ , $\bar{x}\pm s$ )	HDL-C/ ( $\text{mmol}/\text{L}$ , $\bar{x}\pm s$ )
增生型DR组	10.4 $\pm$ 1.9 <sup>1)2)3)</sup>	7.6 $\pm$ 1.0 <sup>1)2)3)</sup>	3.3 $\pm$ 0.4 <sup>1)2)3)</sup>	4.2 $\pm$ 0.4 <sup>1)2)3)</sup>	1.2 $\pm$ 0.2 <sup>1)2)3)</sup>
非增生型DR组	9.5 $\pm$ 1.6 <sup>1)2)</sup>	6.7 $\pm$ 0.8 <sup>1)2)</sup>	2.8 $\pm$ 0.6 <sup>1)2)</sup>	3.6 $\pm$ 0.6 <sup>1)2)</sup>	1.6 $\pm$ 0.3 <sup>1)2)</sup>
非DR组	8.1 $\pm$ 1.3 <sup>1)</sup>	5.6 $\pm$ 0.6 <sup>1)</sup>	2.4 $\pm$ 0.5 <sup>1)</sup>	2.7 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.4 <sup>1)</sup>
对照组	5.3 $\pm$ 0.3	4.9 $\pm$ 0.5	1.7 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.4	2.7 $\pm$ 0.3
$F/\chi^2$ 值	16.875	25.354	14.286	15.284	35.951
$P$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:1)与对照组比较, $P<0.05$ ;2)与非DR组比较, $P<0.05$ ;3)与非增生型DR组比较, $P<0.05$

表2 4组患者血清 Chemerin、IL-6及TNF- $\alpha$ 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	Chemerin/ ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	IL-6/ ( $\text{ng}/\text{L}$ )	TNF- $\alpha$ / ( $\text{ng}/\text{L}$ )
增生型DR组	42	41.3 $\pm$ 7.6 <sup>1)2)3)</sup>	149.7 $\pm$ 40.5 <sup>1)2)3)</sup>	40.6 $\pm$ 10.7 <sup>1)2)3)</sup>
非增生型DR组	47	35.7 $\pm$ 6.4 <sup>1)2)</sup>	137.5 $\pm$ 33.4 <sup>1)2)</sup>	33.5 $\pm$ 11.2 <sup>1)2)</sup>
非DR组	53	27.3 $\pm$ 5.5 <sup>1)</sup>	98.6 $\pm$ 25.6 <sup>1)</sup>	13.6 $\pm$ 6.8 <sup>1)</sup>
对照组	40	13.2 $\pm$ 3.6	65.4 $\pm$ 16.7	4.3 $\pm$ 1.5
$F/\chi^2$ 值		37.892	53.951	79.384
$P$ 值		0.000	0.000	0.000

注:1)与对照组比较, $P<0.05$ ;2)与非DR组比较, $P<0.05$ ;3)与非增生型DR组比较, $P<0.05$

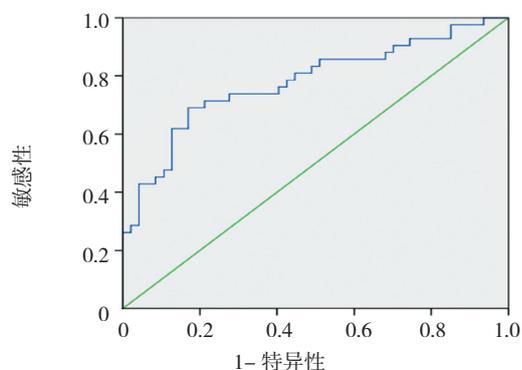
表 3 DR 病程与其他指标多因素相关性分析

指标	简单相关系数 ( $r$ )	$P$ 值	偏相关系数 ( $r'$ )	$P$ 值
Chemerin	0.923	0.000	0.582	0.000
IL-6	0.889	0.000	0.531	0.000
TNF- $\alpha$	0.853	0.000	0.498	0.000
FPG	0.432	0.012	0.242	0.059
HbA1c	0.514	0.008	0.348	0.011
TC	0.101	0.163	0.075	0.452
TG	0.335	0.075	0.194	0.325
LDL-C	0.617	0.000	0.335	0.007
HDL-C	-0.698	0.000	-0.352	0.000

关 ( $r = 0.359$ 、 $0.643$ 、 $0.667$ 、 $0.504$  和  $0.482$ ，均  $P < 0.05$ )。

## 2.5 血清 Chemerin 水平在预测 DR 患者病程进展中的价值

ROC 曲线分析显示，血清 Chemerin 水平在预测 DR 患者病程进展时，曲线下面积  $0.779$  ( $95\%CI: 0.681, 0.878$ )，当 Chemerin =  $38.9 \mu\text{g/L}$  时，敏感性为  $72.0\%$ ，特异性为  $83.0\%$ ，见附图。



附图 血清 Chemerin 水平在预测 DR 患者病程进展中的价值

## 3 讨论

糖尿病作为一种慢性疾病，病程迁延进展，由于机体长期高糖状态，致使患者微血管结构及功能发生改变而导致相关并发症发生，其中，DR 是较为常见的并发症之一，是成人视力功能障碍及致盲的主要因素<sup>[7]</sup>。研究表明<sup>[8]</sup>，高糖所致视网膜自身炎症反应是导致 DR 的重要原因。Chemerin 作为具有趋化功能的脂肪因子，在促进糖脂代谢的同时，作用于炎症细胞而参与免疫、炎症反应<sup>[9]</sup>。有研究指出<sup>[10]</sup>，Chemerin 可能通过多条途

径参与糖尿病及其微血管病变的发生及进展，包括代谢异常、氧化应激及炎症反应等。

本研究患者临床资料显示，增生型 DR 组患者病程、FPG、HbA1c、TC、TG 及 LDL-C 均高于非增生型 DR 组、非 DR 组和对照组，数值呈递减，而 HDL-C 则呈从增生型 DR 组到对照组依次递增，说明糖脂代谢异常在 DR 发病及病程进展中发挥重要作用，与以往研究结果相同<sup>[11-12]</sup>。本研究显示，增生型 DR 组患者血清 Chemerin、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均高于非增生型 DR 组、非 DR 组和对照组，数值呈递减，说明 Chemerin 和炎症反应可能参与 DR 发生及进展过程，相关分析亦显示，DR 患者血清 Chemerin 水平与 IL-6、TNF- $\alpha$  均呈正相关，且均与 DR 病程相关，提示 Chemerin 可能与炎症反应相互促进而参与 DR 发生及进展过程。

本研究多因素相关性分析显示，在排除各指标间相互作用后，DR 病程与 Chemerin、IL-6、TNF- $\alpha$ 、HbA1c 及 LDL-C 相关，而与 HDL-C 负相关，说明血清 Chemerin 水平升高、炎症反应、糖脂代谢异常参与 DR 病程进展，进一步相关分析亦发现，DR 患者血清 Chemerin 水平与病程、IL-6、TNF- $\alpha$ 、HbA1c、LDL-C 均呈正相关，进一步说明 Chemerin、炎症反应、糖脂代谢异常之间可能存在密切联系，共同参与 DR 发生及进展过程。ROC 曲线分析显示，血清 Chemerin 水平在预测 DR 患者病程进展时，曲线下面积  $0.779$  ( $95\%CI: 0.681, 0.878$ )，说明血清 Chemerin 水平可作为预测 DR 病程进展的指标，对于非增生型 DR 要密切关注血清 Chemerin 变化，当 Chemerin 超过  $38.9 \mu\text{g/L}$  时，发生增生型 DR 风险可能会增加。

综上所述，DR 患者血清 Chemerin 水平升高，且与病程有关，血清 Chemerin、炎症反应及糖脂代谢异常共

同参与 DR 发生及进展,血清 Chemerin 水平在一定程度上可反映 DR 病程,并可作为早期预测增生型 DR 的辅助指标。

#### 参 考 文 献:

- [1] LEE J H, SONG S J. Current Challenges in Diabetic Retinopathy: Are We Really Doing Better[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2016, 31(2): 254-257.
- [2] MODJTAHEDI B S, BOSE N, PAPA KOSTAS T D, et al. Lipids and diabetic retinopathy[J]. *Semin Ophthalmol*, 2016, 31(1-2): 10-18.
- [3] BONOMINI M, PANDOLFI A. Chemerin in renal dysfunction and cardiovascular disease[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 77(2): 28-34.
- [4] MARIANI F, RONCUCCI L. Chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(2): 85-95.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(1): S1-36.
- [6] TATEMOTO K, HOSOYA M, HABATA Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 251(2): 471-476.
- [7] FU Y, GENG D, LIU H, et al. Myopia and/or longer axial length are protective against diabetic retinopathy: a meta-analysis[J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94(4): 346-352.
- [8] YU Y, YANG L, LV J, et al. The role of high mobility group box 1 (HMGB-1) in the diabetic retinopathy inflammation and apoptosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 6807-6813.
- [9] ZABEL B A, KWITNIEWSKI M, BANAS M, et al. Chemerin regulation and role in host defense[J]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2014, 3(1): 1-19.
- [10] 牟佳威. Chemerin 在糖尿病微血管病变中的研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(23): 4309-4311.
- [11] 韩昌婧, 郑志. 血脂紊乱与糖尿病视网膜病变相关性研究现状与进展[J]. *中华眼底病杂志*, 2016, 32(2): 210-212.
- [12] FRANK R N. Diabetic retinopathy and systemic factors[J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2015, 22(2): 151-156.

(王荣兵 编辑)