

糖尿病视网膜病变患者血清趋化素和成纤维细胞生长因子 21 的表达及意义

蔡丽英, 罗 钢

(鄂东医疗集团黄石市中心医院/湖北理工学院附属医院 眼科, 湖北 黄石, 435000)

摘要:目的 观察糖尿病视网膜病变患者血清趋化素(Chemerin)和成纤维细胞生长因子 21(FGF21)表达情况,并探讨血清 Chemerin、FGF21 对糖尿病视网膜病变的诊断价值。方法 选取 90 例糖尿病视网膜病变患者纳入观察组,并随机选取同期 85 例健康体检者纳入对照组。比较 2 组血清 Chemerin、FGF21、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)水平,并比较病情严重程度不同的糖尿病视网膜病变患者的 Chemerin、FGF21、HbA1c、FBG 水平,分析血清 Chemerin、FGF21 与 HbA1c、FBG 的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 Chemerin、FGF21 对糖尿病视网膜病变的诊断价值。结果 观察组血清 Chemerin、FGF21 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);增殖型糖尿病视网膜病变患者的血清 Chemerin、FGF21 水平高于非增殖型糖尿病视网膜病变患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);相关性分析结果显示,Chemerin、FGF21 均分别与 HbA1c、FBG 呈显著正相关($P < 0.05$);Logistic 回归分析结果显示,血清 Chemerin、FGF21 与患者预后显著相关($P < 0.05$);ROC 曲线评估结果显示,血清 Chemerin、FGF21 联合检测诊断糖尿病视网膜病变的敏感度、特异性、准确度均高于单独检测,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 糖尿病视网膜病变患者血清 Chemerin、FGF21 表达均与 HbA1c、FBG 水平密切相关,可作为早期鉴别诊断糖尿病视网膜病变的标记物,且联合检测对糖尿病视网膜病变具有较高的诊断价值。

关键词: 趋化素;成纤维细胞生长因子 21;糖尿病视网膜病变;诊断;预后

中图分类号: R 587.2; R 774.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)16-076-05 DOI: 10.7619/jcmp.20211123

Expression and significance of serum chemokine and fibroblast growth factor 21 in patients with diabetic retinopathy

CAI Liying, LUO Gang

(Department of Ophthalmology, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group, Affiliated Hospital of Hubei Institute of Technology, Huangshi, Hubei, 435000)

Abstract: Objective To observe expressions of serum chemokine and fibroblast growth factor 21 (FGF21) in patients with diabetic retinopathy in serum of diabetic retinopathy and their values in diagnosing diabetic retinopathy. **Methods** A total of 90 patients with diabetic retinopathy admitted to our hospital were selected as observation group. At the same time, 85 people with physical examinations were randomly selected as control group. Serum Chemerin, FGF21, glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FBG) levels were compared between the two groups, and the levels of Chemerin, FGF21, HbA1c, FBG in diabetic retinopathy patients with different severity of disease were compared. The correlations between serum Chemerin, FGF21 and HbA1c, FBG were analyzed, and the diagnostic value of serum Chemerin and FGF21 in diabetic retinopathy was evaluated by Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. **Results** The serum levels of Chemerin and FGF21 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Serum levels of Chemerin and FGF21 in the proliferative diabetic retinopathy patients were significantly higher than those with nonproliferative diabetic retinopathy ($P < 0.05$). The correlation analysis results showed that Chemerin and FGF21 were significantly positively correlated with HbA1c and FBG, respectively

($P < 0.05$)。Logistic regression analysis showed that both Chemerin and FGF21 were positively correlated with prognosis ($P < 0.05$)。ROC curve evaluation results showed that the sensitivity, specificity and accuracy of serum combined detection of Chemerin and FGF21 in the diagnosis of diabetic retinopathy were higher than those of single detection ($P < 0.05$)。 **Conclusion** The expressions of serum Chemerin and FGF21 in patients with diabetic retinopathy are closely related to the levels of HbA1c and FBG, which can be used as markers for early differential diagnosis of diabetic retinopathy, and combined detection has a high diagnostic value for diabetic retinopathy。

Key words: chemotaxis element; fibroblast growth factor 21; diabetic retinopathy; diagnosis; prognosis

糖尿病视网膜病变为糖尿病最常见的并发症之一,是一种具有特异性改变的眼底病变,发病患者数占糖尿病患者总数的25%左右。糖尿病视网膜病变是导致糖尿病患者视功能障碍及失明的重要原因,临床表现为动脉瘤、出血斑点、黄斑水肿等症状,严重影响患者的生活质量^[1-2]。因此,早期预测糖尿病视网膜病变并及时进行有效治疗具有重要的临床意义。研究^[3]表明,脂质代谢紊乱在糖尿病视网膜病变的发病中起着重要作用。趋化素(Chemerin)是新发现的一种脂肪细胞因子,在脂质代谢及免疫反应中发挥着重要作用,研究^[4]发现其水平在多种代谢性疾病患者中均发生明显变化。成纤维细胞生长因子21(FGF21)是新发现的与糖脂代谢有关的因子,在人体脂肪组织、肝脏等中表达,能降低血糖水平,改善胰岛 β 细胞功能,还可预防糖尿病诱导的早期肾细胞凋亡,在糖尿病患者中表达异常^[5]。本研究探讨了血清Chemerin、FGF21在糖尿病视网膜病变患者中的变化及其对糖尿病视网膜病变的诊断价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年2月—2019年8月本院收治的90例糖尿病视网膜病变患者纳入观察组。纳入标准:①经荧光素眼底血管造影确诊并符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》^[6]中相关规定者;②临床病历资料完整者;③患者及家属均知情同意,并签署知情同意书。排除标准:①孕产妇及哺乳期妇女;②肝、肾功能不全者;③有视网膜手术史者;④免疫疾病患者;⑤血液系统疾病、自身免疫性疾病患者。90例患者中,男51例,女39例;年龄39~65岁,平均(48.36 \pm 6.14)岁;病程1~6年,平均(3.15 \pm 1.24)年;依据

《糖尿病视网膜病变防治专家共识》^[7]中的标准划分,非增殖型糖尿病视网膜病变患者53例,增殖型糖尿病视网膜病变患者37例。另随机选取同期健康体检者85例纳入对照组,其中男45例、女40例,年龄40~66岁,平均(48.41 \pm 6.05)岁。2组性别、年龄等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

观察组糖尿病视网膜病变患者于入院次日清晨抽取5 mL空腹肘静脉血,对照组健康体检者于体检当日抽取5 mL空腹肘静脉血,用肝素钠抗凝后以3 000转/min转速离心5 min,离心半径10 cm,留取上清液置于-80℃冰箱中保存待检。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清Chemerin、FGF21、空腹血糖(FBG)水平;采用高压液相离子交换层析分离法检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平。

1.3 观察指标

比较观察组与对照组的血清Chemerin、FGF21、HbA1c、FBG水平,并比较增殖型糖尿病视网膜病变患者与非增殖型糖尿病视网膜病变患者的血清Chemerin、FGF21、HbA1c、FBG水平,分析血清Chemerin、FGF21与HbA1c、FBG的相关性,分析血清Chemerin、FGF21与糖尿病视网膜病变预后的相关性,评估血清Chemerin、FGF21对糖尿病视网膜病变的诊断价值。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0软件包处理数据,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,比较行 t 检验,血清Chemerin、FGF21与糖尿病视网膜病变预后的相关性采用Logistic回归模型分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清Chemerin、FGF21对糖尿病视网膜病变的诊断价值, $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 Chemerin、FGF21、HbA1c、FBG 水平比较

观察组血清 Chemerin、FGF21、HbA1c、FBG 水平平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),

见表 1。

2.2 不同病情严重程度患者血清 Chemerin、FGF21、HbA1c、FBG 水平比较

增殖型糖尿病视网膜病变组患者血清 Chemerin、FGF21、HbA1c、FBG 水平平均高于非增殖型糖尿病视网膜病变组,差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 2 组血清 Chemerin、FGF21、HbA1c、FBG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Chemerin/($\mu\text{g/L}$)	FGF21/(pg/mL)	HbA1c/%	FBG/(mmol/L)
对照组	85	12.34 \pm 3.51	172.25 \pm 24.08	5.52 \pm 0.61	6.82 \pm 1.21
观察组	90	34.57 \pm 7.74*	335.16 \pm 29.18*	9.35 \pm 1.47*	10.29 \pm 1.35*

Chemerin: 趋化素; FGF21: 成纤维细胞生长因子 21; HbA1c: 糖化血红蛋白; FBG: 空腹血糖。与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 不同病情严重程度患者血清 Chemerin、FGF21、HbA1c、FBG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Chemerin/($\mu\text{g/L}$)	FGF21/(pg/mL)	HbA1c/%	FBG/(mmol/L)
非增殖型糖尿病视网膜病变组	53	29.58 \pm 7.71	286.95 \pm 28.19	8.61 \pm 1.39	9.58 \pm 1.47
增殖型糖尿病视网膜病变组	37	41.72 \pm 7.93*	404.22 \pm 29.17*	10.41 \pm 1.45*	11.31 \pm 1.52*

Chemerin: 趋化素; FGF21: 成纤维细胞生长因子 21; HbA1c: 糖化血红蛋白; FBG: 空腹血糖。

与非增殖型糖尿病视网膜病变组比较, * $P < 0.05$ 。

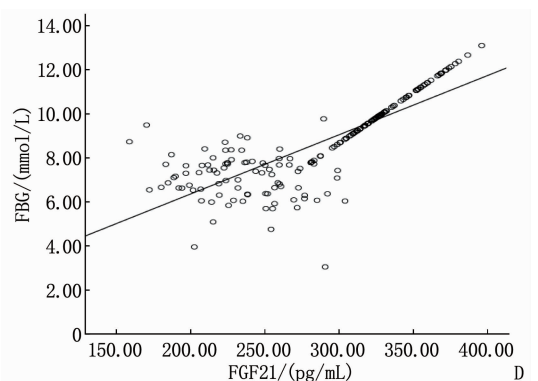
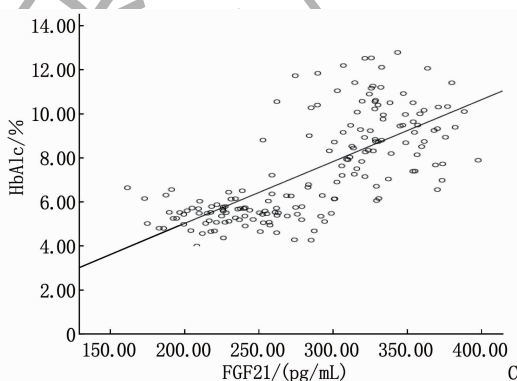
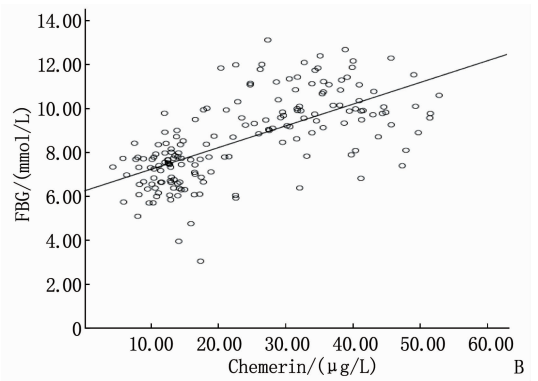
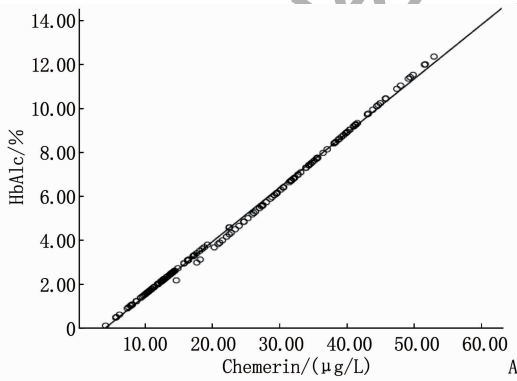
2.3 Chemerin、FGF21 与 HbA1c、FBG 的相关性分析

以 Chemerin、FGF21 为因变量,以 HbA1c、FBG 为自变量,进行相关性分析。结果显示, Chemerin、FGF21 均分别与 HbA1c、FBG 呈正相关($r = 0.999, 0.651, 0.705, 0.798, P < 0.05$), 见

图 1。

2.4 血清 Chemerin、FGF21 与糖尿病视网膜病变预后的 Logistic 回归分析

采用 Logistic 回归分析对终点事件进行回归分析,将血清 Chemerin、FGF21 作为自变量引入多



A: Chemerin 与 HbA1c 的相关性; B: Chemerin 与 FBG 的相关性; C: FGF21 与 HbA1c 的相关性; D: FGF21 与 FBG 的相关性。

图 1 Chemerin、FGF21 与 HbA1c、FBG 的相关性分析散点图

因素回归模型进行分析,结果显示血清 Chemerin、FGF21 与患者预后显著相关($P < 0.05$),见表 3。

表 3 血清 Chemerin、FGF21 与糖尿病视网膜病变预后的 Logistic 回归分析

变量	OR	95% CI	P
Chemerin	1.06	1.01 ~ 1.09	0.002
FGF21	1.15	1.08 ~ 1.23	0.001

Chemerin: 趋化素; FGF21: 成纤维细胞生长因子 21。

2.5 血清 Chemerin、FGF21 对糖尿病视网膜病变的诊断价值

绘制 ROC 曲线评估血清 Chemerin、FGF21 对糖尿病视网膜病变的诊断价值,结果显示,血清 Chemerin、FGF21 联合检测的敏感度、特异性、准确度均高于单独检测,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2、表 4。

表 4 血清 Chemerin、FGF21 对糖尿病视网膜病变的诊断价值

检验变量	曲线下面积	P	95% CI	敏感度/%	特异度/%	准确度/%	约登指数	截断值
Chemerin	0.995	<0.001	0.988 ~ 1.000	83.56	79.15	82.05	0.51	0.44
FGF21	0.985	<0.001	0.973 ~ 0.998	84.25	78.52	81.16	0.57	0.45
联合检测	0.999	<0.001	0.997 ~ 1.000	93.67	89.36	94.15	0.58	0.51

Chemerin: 趋化素; FGF21: 成纤维细胞生长因子 21。

其中糖尿病视网膜病变是较为常见的并发症之一,也是导致视功能障碍和盲的主要因素^[8]。早期发现并及时诊断、干预是减少糖尿病视网膜病变的重要手段。相关研究^[9]显示,高血糖引起的血流动力学改变,包括微循环内微血管和微血栓的形成,可导致血流缓慢、组织缺血缺氧,引起视网膜硬性和软性渗出;此外糖尿病患者由于高血糖的长期刺激,糖基化蛋白分子不断加大,形成大分子糖化产物,这种反应多发生在那些半衰期较长的蛋白质分子上,如晶体蛋白、胶原蛋白、弹性硬蛋白等,会不可逆地引起血管基底膜增厚、黄斑水肿等病理变化。因此,控制血糖水平可有效延缓视网膜病变,而 HbA1c、FBG 水平是判断糖代谢是否紊乱的金标准,糖尿病患者的 HbA1c 水平越高,发生糖尿病视网膜病变的风险越高。

Chemerin 是一种脂肪细胞因子,主要从人体的炎性体液中分离出,其在促进糖脂代谢的同时,可作用于炎性细胞,参与免疫炎症反应,最早在多种炎性体液及肾衰竭患者血液滤过液中被发现^[10-11]。研究^[12]显示,Chemerin 可发挥抗原作用,容易聚集于炎症病灶,加剧局部炎症反应,在糖尿病大血管病变中发挥着重要作用。国外研

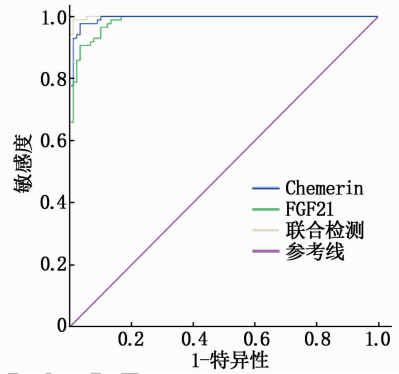


图 2 血清 Chemerin、FGF21 诊断糖尿病视网膜病变的 ROC 曲线

3 讨论

糖尿病是一种慢性疾病,患者机体长期处于高糖状态,使微血管结构改变而发生相关并发症,

究^[13]显示,糖尿病组织的 Chemerin 高度表达,且与炎症标志物具有相关性,说明炎症反应在糖尿病进展中发挥着重要作用。FGF21 是近年来新发现的一种代谢调控因子,为成纤维细胞生长因子(FGFs)超家族成员之一,主要存在于肝脏及其他组织如白色脂肪组织、骨骼肌和胰腺等中。FGF21 是一种新型代谢调节剂,可调节葡萄糖和脂质代谢,促进肝脏脂肪酸氧化,提高脂肪细胞对葡萄糖的摄取能力,改善体内糖代谢紊乱情况,还能降低体质量、调节血脂、减轻炎症因子刺激等^[14-15]。研究^[16-17]指出,FGF21 具有降低肝脏生长激素的作用,且在 2 型糖尿病患者中表达较高,参与了糖尿病的发生与发展,FGF21 通过与特异性 FGFs 受体和必需的 β -Klotho 辅助因子形成的复合物结合,介导生物学作用。胰岛素抵抗(IR)、肥胖、高血压、糖尿病和代谢综合征(MS)患者 FGF21 水平升高,可能是不利于代谢条件的反应。国外相关研究^[18]显示,FGF21 能提升骨骼肌摄取葡萄糖能力,减少脂质含量,增强胰岛素抵抗,参与糖脂代谢。姜天等^[19]也证实,FGF21 可能参与了代谢疾病的发病过程,可作为诊断代谢疾病的重要标志物。

本研究结果显示,糖尿病视网膜病变患者血清 Chemerin、FGF21、HbA1c、FBG 水平均高于对照组,而增殖型糖尿病视网膜病变患者血清 Chemerin、FGF21、HbA1c、FBG 水平高于非增殖型糖尿病视网膜病变患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),且血清 Chemerin、FGF21 均分别与 HbA1c、FBG 呈显著正相关($P < 0.05$)。由此提示,Chemerin、FGF21 参与了糖尿病视网膜病变的发病过程,可用于判断糖尿病视网膜病变的严重程度,并为临床制订治疗方案提供参考。AGROIYA P 等^[20] 研究显示,Chemerin 参与了脂质代谢调节过程,其水平升高意味着糖尿病患者脂质代谢紊乱加剧,预示着患者临床预后不佳。分析原因,可能是因为糖尿病视网膜病变是一种炎症反应疾病,Chemerin 是由脂肪细胞分泌的,能通过旁分泌途径作用于巨噬细胞等炎症细胞,参与相关炎症反应及免疫应答,炎症早期可见其水平明显升高,从而促使炎症细胞持续向炎症部位迁移,加剧炎症反应,诱导炎症损伤,最终参与疾病的发展。而 FGF21 能够改善肥胖、糖尿病等病理状态下的糖脂代谢,降低体质量,增加脂肪细胞对葡萄糖的摄取,同时能通过下丘脑-垂体-肾上腺轴促进肝脏糖异生,避免血糖过低,FGF21 水平升高为代偿性增高,可防止微血管损伤,提示 FGF21 参与了糖尿病视网膜病变的发展过程。本研究结果还显示,血清 Chemerin、FGF21 联合检测诊断糖尿病视网膜病变的敏感度、特异性、准确度均高于血清 Chemerin、FGF21 单独检测,提示联合检测在诊断糖尿病视网膜病变方面具有更高的价值。但本研究未观察患者治疗前后各指标变化情况,故对于糖尿病视网膜病变的诊断效能还需进一步深入研究。

综上所述,血清 Chemerin、FGF21 异常表达参与了糖尿病视网膜病变的发病过程,且与患者预后密切相关。血清 Chemerin、FGF21 可作为早期鉴别诊断糖尿病视网膜病变的标记物,且联合检测对糖尿病视网膜病变具有较高的诊断价值。

参考文献

[1] 赵明威,孙遥遥,许迅. 合理使用抗 VEGF 药物辅助治疗糖尿病视网膜病变[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(8): 565-568.

[2] 谢英,王萍,杨晓伟,等. 频域光学相干断层扫描对糖尿病视网膜病变光感受器细胞层的观察[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(1): 75-77.

[3] 宋秋萍,胡森. GLP-1 类似物联合阿卡波糖对肥胖 2 型糖

尿病患者血清 Chemerin、Visfatin、HbA1c 水平的影响[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(12): 1858-1860.

[4] PAUDYAL G, SHRESTHA M K, POUDEL M, *et al.* Prevalence and severity of diabetic retinopathy among diabetic patients presenting to a tertiary eye hospital in Nepal[J]. Middle East Afr J Ophthalmol, 2020, 26(4): 210-215.

[5] 乔诚,赵黎,张海静,等. FGF-21 在糖尿病腹膜透析患者中的临床价值研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(9): 767-771.

[6] 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.

[7] 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.

[8] 周琰捷,由彩云,王甜,等. 玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变中应用曲安奈德的止血作用及其机制[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(5): 439-442.

[9] 龚杰,周波. 同型半胱氨酸和糖化血红蛋白水平与糖尿病视网膜病变的相关性[J]. 广西医学, 2019, 41(16): 2042-2044.

[10] OKONKWO O N, HASSAN A O, ODERINLO O. Outcome of vitrectomy for advanced proliferative vitreoretinopathy complicating primary rhegmatogenous retinal detachment among Nigerians[J]. Niger J Clin Pract, 2020, 23(3): 337-342.

[11] DOW C, MANCINI F, RAJAABELINA K, *et al.* Diet and risk of diabetic retinopathy: a systematic review[J]. Eur J Epidemiol, 2018, 33(2): 141-156.

[12] 黄琦,廖鑫,高琳,等. 2 型糖尿病患者血清趋化素、网膜素-1 水平与尿微量白蛋白的相关性研究[J]. 贵州医药, 2019, 43(8): 1210-1213.

[13] KESKINBORA K, GÜVEN F. Artificial intelligence and ophthalmology[J]. Turkish J Ophthalmol, 2020, 50(1): 37-43.

[14] 张姗,马雷,田建会,等. FGF21 与高血压和颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 青岛大学学报: 医学版, 2018, 54(1): 66-69.

[15] JUNG E, JUNG W, PARK S B, *et al.* Anti-angiogenic effect of EGHBO10, a standardized herbal formula of Paeoniae Radix and Glycyrrhizae Radix[J]. Pak J Pharm Sci, 2020, 33(1): 129-134.

[16] RÜBSAM A, PARIKH S, FORT P E. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4): 942.

[17] 周俊辉,孙力,孙家忠. 联合检测血清 FGF-21、RBP4、SF 水平在 2 型糖尿病评估中的价值研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(3): 438-442.

[18] LUNDSTRÖM M, DICKMAN M, HENRY Y, *et al.* Risk factors for dropped nucleus in cataract surgery as reflected by the European Registry of Quality Outcomes for Cataract and Refractive Surgery[J]. J Cataract Refract Surg, 2020, 46(2): 287-292.

[19] 姜天,章秋,张楠,等. 艾塞那肽对肥胖 2 型糖尿病患者血清成纤维细胞生长因子 21 的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(12): 1073-1077.

[20] AGROIYA P, ALRAWAHI A H. Pediatric diabetic retinopathy: experience of a tertiary hospital in Oman[J]. Middle East Afr J Ophthalmol, 2019, 26(4): 189-195.

(本文编辑:陆文娟)