

MMP-9、GA、HbA1c 和脂肪因子水平与 DR 的相关性分析

钱 诚, 闫磐石, 万光明, 董 一, 梁申芝, 王 炯

作者单位:(450052)中国河南省郑州市,郑州大学第一附属医院眼科

作者简介:钱诚,女,硕士研究生,主治医师,研究方向:眼底病、眼外伤。

通讯作者:万光明,男,博士研究生,主任医师,教授,研究方向:眼底病、眼外伤。z1718182818@163.com

收稿日期:2017-08-10 修回日期:2017-11-07

Correlation of MMP-9, GA, HbA1c, and adipokines levels with DR

Cheng Qian, Pan-Shi Yan, Guang-Ming Wan, Yi Dong, Shen-Zhi Liang, Jiong Wang

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Guang - Ming Wan. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. z1718182818@163.com

Received:2017-08-10 Accepted:2017-11-07

Abstract

• **AIM:** To investigate the correlation of matrix metalloproteinase -9 (MMP-9), glycosylated albumin (GA), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and adipokines (including visfatin, resistin and leptin) with diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** From March 2015 to March 2017, 74 patients with DR were treated in our hospital, including 40 patients (80 eyes) with non proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and 34 patients (68 eyes) with proliferative diabetic retinopathy (PDR), and diabetes mellitus 40 patients (80 eyes) with non DR (NDR) and 40 healthy volunteers (80 eyes) were selected as controls, the levels of MMP-9, GA, HbA1c, visfatin, resistin and leptin in each group were detected.

• **RESULTS:** PDR group visfatin was 4.41 ± 0.82 ng/mL, was significantly lower than the NPDR group, NDR group and control group ($P < 0.05$), while, resistin, leptin and MMP-9 were 9.01 ± 1.04 ng/mL, 17.96 ± 2.03 μ g/L and 740.06 ± 84.43 μ g/L, GA and HbA1c were $26.14\% \pm 4.57\%$ and $17.60\% \pm 1.91\%$, significantly higher than those of NPDR group, NDR group and control group ($P < 0.05$). NPDR group visfatin was 6.44 ± 0.79 ng/mL, was significantly lower than that of NDR group and control group ($P < 0.05$), while, resistin, leptin and MMP-9 were 7.80 ± 0.87 ng/ml, 15.68 ± 1.98 μ g/L and 634.12 ± 80.22 μ g/L,

GA and HbA1c were $22.06\% \pm 4.38\%$ and $12.46\% \pm 1.69\%$, significantly higher than those of NDR group and control group ($P < 0.05$). MMP-9, GA, HbA1c were positively with DR levels ($r_s = 0.523, 0.461$ and $0.414, P < 0.05$); visfatin was negatively correlated with DR levels ($r_s = -0.433, P < 0.05$), resistin and leptin were positively correlated with DR levels ($r_s = 0.401$ and $0.460, P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** MMP-9, GA, HbA1c, and adipokines may play a role in the development and progression of DR, in which MMP-9 is associated with adipokines, both are not significantly related to the levels of GA and HbA1c.

• **KEYWORDS:** matrix metalloproteinase -9; glycosylated albumin; glycosylated hemoglobin; adipokines; diabetic retinopathy

Citation: Qian C, Yan PS, Wan GM, et al. Correlation of MMP-9, GA, HbA1c, and adipokines levels with DR. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(12):2308-2310

摘要

目的:探讨基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、糖化白蛋白(GA)、糖化血红蛋白(HbA1c)和脂肪因子(包括内脂素、抵抗素和瘦素)与糖尿病视网膜病变(DR)的相关性。

方法:选取2015-03/2017-03在我院治疗的DR患者74例148眼,其中非增生性糖尿病视网膜病变患者(NPDR)40例80眼,增生性糖尿病视网膜病变患者(PDR)34例68眼,同时选取非DR单纯糖尿病患者(NDR)40例80眼以及健康志愿者40例80眼作为对照,检测各组MMP-9、GA、HbA1c、内脂素、抵抗素和瘦素水平。

结果:PDR组内脂素为 4.41 ± 0.82 ng/mL,明显低于NPDR组、NDR和对照组($P < 0.05$),而抵抗素、瘦素和MMP-9分别为 9.01 ± 1.04 ng/mL、 17.96 ± 2.03 μ g/L和 740.06 ± 84.43 μ g/L,GA和HbA1c分别为 $26.14\% \pm 4.57\%$ 、 $17.60\% \pm 1.91\%$,明显高于NPDR组、NDR组和对照组($P < 0.05$);NPDR组内脂素为 6.44 ± 0.79 ng/mL,明显低于NDR和对照组($P < 0.05$),而抵抗素、瘦素和MMP-9分别为 7.80 ± 0.87 ng/mL、 15.68 ± 1.98 μ g/L、 634.12 ± 80.22 μ g/L,GA和HbA1c分别为 $22.06\% \pm 4.38\%$ 、 $12.46\% \pm 1.69\%$,明显高于NDR组和对照组($P < 0.05$);MMP-9、GA、HbA1c与DR水平呈正相关($r_s = 0.523, 0.461, 0.414, P < 0.05$);内脂素与DR呈负相关($r_s = -0.433, P < 0.05$),抵抗素和瘦素与DR水平呈正相关($r_s = 0.401, 0.460, P < 0.05$)。

结论:MMP-9、GA、HbA1c和脂肪因子可能在DR发生发展中有一定作用,其中MMP-9和脂肪因子有相关性,两者与GA、HbA1c水平无明显关系。

关键词:基质金属蛋白酶-9;糖化白蛋白;糖化血红蛋白;脂肪因子;糖尿病视网膜病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.12.29

引用:钱诚,闫磐石,万光明,等. MMP-9、GA、HbA1c 和脂肪因子水平与 DR 的相关性分析. 国际眼科杂志 2017;17(12):2308-2310

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的并发症之一,通常由糖尿病微血管病变造成眼底发生特异性改变,根据视网膜上新生血管的有无,临床上将病变分为非增殖性糖尿病性视网膜病变(non proliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增殖性糖尿病性视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)^[1]。研究表明^[2], DR 的发病机制为糖尿病对视网膜上的毛细血管造成损伤,引起周围组织水肿、出血及毛细血管阻塞,造成视网膜缺血、缺氧,产生新的增殖物,造成视网膜病变,且患糖尿病时间越长,DR 发病率越高,因此,在糖尿病早期积极进行治疗尤为重要。随着人们对 DR 研究加深,发现基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、糖化白蛋白(glycated albumin, GA)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)和脂肪因子在 DR 的发展中有重要作用,但这些细胞因子与 DR 的相关性研究较少,本次研究以不同类型的糖尿病患者为研究对象,探讨 MMP-9、GA、HbA1c、脂肪因子与 DR 的相关性,报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015-03/2017-03 在我院治疗的 DR 患者 74 例 148 眼,其中非增生性糖尿病视网膜病变患者(NPDR)40 例 80 眼,增生性糖尿病视网膜病变患者(PDR)34 例 68 眼,同时选取非 DR 单纯糖尿病患者(NDR)40 例 80 眼以及健康志愿者 40 例 80 眼作为对照。各组受试者性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。纳入标准:(1)糖尿病诊断应符合 WHO 提出的标准,DR 诊断应符合国际眼科会议和联合国会议提出的 DR 国际临床分期标准;(2)DR 患者均为初次就诊;(3)患者及家属知情同意。排除标准:(1)合并有白内障、角膜炎等眼部疾病;(2)近期有感染;(3)有心肺功能不全、肝肾功能障碍、恶性肿瘤等疾病。

1.2 方法 所有研究对象于清晨采集肘静脉血,然后进行细胞因子检测。MMP-9 检测:采用 MMP-9 免疫酶联吸附分析(ELISA)试剂盒(日本 SHINO-TEST 公司),按产品使用说明书进行测定。GA 检测:采用日立 760 全自动生化分析仪测定,液态酶法,试剂盒由日本旭化成制药 Lucica GA-L 提供。HbA1c 检测:使用高效液相色谱法和日本东芝全自动 HbA1c 分析仪及配套试剂测定。脂肪因子检测:采用脂肪因子免疫酶联吸附分析(ELISA)试剂盒(日本,SHINO-TEST,公司产品),按产品使用说明书进行测定。

统计学分析:采用 SPSS19.0 进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较使用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料比较使用 χ^2 检验;相关性采用 Spearman 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 各组受试者一般资料比较

组别	例数	男/女	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)
对照组	40	27/13	60.24±7.81
NDR 组	40	25/15	59.84±8.22
NPDR 组	40	26/14	60.40±8.40
PDR 组	34	21/13	59.97±7.90
F/χ^2		0.339	2.034
<i>P</i>		>0.05	>0.05

表 2 各组 MMP-9、GA 和 HbA1c 水平比较

组别	例数	MMP-9($\mu\text{g/L}$)	GA(%)	HbA1c(%)
对照组	40	389.41±84.53	9.87±2.16	5.24±1.84
NDR 组	40	405.61±75.54	18.40±5.21 ^a	9.46±1.80 ^a
NPDR 组	40	634.12±80.22 ^{a,c}	22.06±4.38 ^{a,c}	12.46±1.69 ^{a,c}
PDR 组	34	740.06±84.43 ^{a,c,e}	26.14±4.57 ^{a,c,e}	17.60±1.91 ^{a,c,e}
<i>F</i>		62.431	32.064	28.433
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:^a $P<0.05$ vs 对照组;^c $P<0.05$ vs NDR 组;^e $P<0.05$ vs NPDR 组。

表 3 各组内脂素、抵抗素和瘦素水平比较

组别	例数	内脂素(ng/mL)	抵抗素(ng/mL)	瘦素($\mu\text{g/L}$)
对照组	40	7.52±0.94	6.90±1.01	13.60±1.92
NDR 组	40	7.47±0.89	6.94±0.97	13.41±2.10
NPDR 组	40	6.44±0.79 ^{a,c}	7.80±0.87 ^{a,c}	15.68±1.98 ^{a,c}
PDR 组	34	4.41±0.82 ^{a,c,e}	9.01±1.04 ^{a,c,e}	17.96±2.03 ^{a,c,e}
<i>F</i>		12.163	14.536	21.036
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:^a $P<0.05$ vs 对照组;^c $P<0.05$ vs NDR 组;^e $P<0.05$ vs NPDR 组。

2 结果

2.1 各组 MMP-9、GA 和 HbA1c 水平比较 NDR 组 GA 和 HbA1c 明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而 MMP-9 与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);PDR 组 MMP-9、GA 和 HbA1c 明显高于 NPDR 组、NDR 组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);NPDR 组 MMP-9、GA 和 HbA1c 明显高于 NDR 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 各组脂肪因子比较 NDR 组内脂素、抵抗素和瘦素与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);PDR 组内脂素为 $4.41\pm 0.82\text{ng/mL}$,明显低于 NPDR 组、NDR 和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而抵抗素和瘦素分别为 $9.01\pm 1.04\text{ng/mL}$ 、 $17.96\pm 2.03\mu\text{g/L}$,明显高于 NPDR 组、NDR 组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);NPDR 组内脂素为 $6.44\pm 0.79\text{ng/mL}$,明显低于 NDR 和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而抵抗素和瘦素分别为 $7.80\pm 0.87\text{ng/mL}$ 、 $15.68\pm 1.98\mu\text{g/L}$,明显高于 NDR 组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 相关性分析 将 DR 患者上述指标进行 Spearman 相关分析,结果显示 MMP-9、GA、HbA1c 与 DR 水平呈正相关($r_s=0.523$ 、 0.461 、 0.414 , $P<0.05$);内脂素与 DR 呈负相关($r_s=-0.433$, $P<0.05$),抵抗素和瘦素与 DR 水平呈正相关($r_s=0.401$ 、 0.460 , $P<0.05$)。

3 讨论

在我国糖尿病已成为危害人体健康的常见疾病之

一^[3]。目前,糖尿病主要因为胰岛素代谢异常导致血糖升高引起,同时易引发大血管病变和微血管病变等并发症,DR就是糖尿病微血管病变的具体表现形式^[4]。已有研究表明^[5],DR是糖尿病微血管病变的并发症之一,当全身微血管发生病变后眼部毛细血管缺血、缺氧,内皮细胞增殖,由眼部视网膜组织释放增殖物质形成新生血管,使视网膜发生增殖性病变。糖尿病患者病程10a以上患者,糖尿病视网膜病变的临床发病率高达60%~90%,因此早期的监测和治疗具有重要的作用^[6]。随着人们对DR研究加深,发现MMP-9、GA、HbA1c、脂肪因子等细胞因子参与了DR的发生和发展,但有关其相关性的研究较少,本次研究通过检测MMP-9、GA、HbA1c、脂肪因子水平变化,研究它们之间的相关性。

MMP-9是IV型胶原酶的一种形式,主要分解和清除IV型胶原,减少血管内皮细胞,有利于毛细血管的增生。GA可代表过去2~3wk平均血糖水平的一项指标,其结果不受血红蛋白代谢异常的影响^[7]。有研究显示^[8],GA可通过引起视网膜外周细胞凋亡和激发血管炎症对视网膜造成损伤,从而促进DR的发生发展^[9]。HbA1c是人体血液中的血红蛋白和葡萄糖结合的产物,可反映120d之前的血糖浓度,能全面地了解过去血糖的控制水平,且检测结果不受其他无关因素的影响,也是糖尿病监控的重要指标之一,若HbA1c水平长期不稳定,则会改变红细胞对氧的亲合力,如果是眼睛内视网膜血管系统发生病变,则会引起视网膜病变。已有研究表明,糖尿病患者HbA1c水平与视网膜病变的发生、发展风险呈明显正相关^[10]。脂肪因子包括内脂素、抵抗素和瘦素,其中内脂素在机体中作为血清调节因子,调节糖脂代谢,调节炎症应答、免疫应答作用^[11]。研究表明^[12],糖尿病视网膜病变患者由于血清内脂素分泌不足,导致机体血糖调节失常,可进一步加重患者糖尿病病情和视网膜病变的严重程度。抵抗素是一种炎症细胞因子,由单核巨噬细胞分泌,具有升血压、加大炎症介质释放、调节血管功能的作用,当其含量增多时会使患者的血糖水平升高,同时可增加血管的通透性,易形成水肿、蛋白尿以及脏器的损伤,进一步加重糖尿病所致微血管病变损伤,包括糖尿病视网膜病变^[13-14]。瘦素是脂肪细胞分泌的一种激素,其可影响血管生成、血小板凝聚,促进内皮素分泌,内皮素具有极强的血管收缩效应,可增加视网膜血管压力,导致视网膜毛细血管内皮受损,促进凝血和血栓形成进而加重视网膜病变^[15]。

通过对各组MMP-9、GA和HbA1c水平比较可知,各组MMP-9、GA水平由高到低依次为PDR组、NPDR组、NDR组、对照组,说明MMP-9、GA介导糖尿病的发生发展,随着病情的加重,MMP-9、GA水平越高,在临床上可根据其检测水平的范围,作为辅助诊断糖尿病的病情指标,HbA1c水平由高到低依次为PDR组、NPDR组、NDR组、对照组,说明HbA1c主要参与了DR的形成,其检测水

平越高,DR的发展病情越重;由各组脂肪因子比较可知内脂素水平由低到高依次为PDR组、NPDR组、NDR组、对照组,内脂素作为糖脂调节因子,随病情加重,调节能力降低,含量减少,抵抗素和瘦素的水平随病情的加重,含量增多,说明抵抗素和瘦素可以使血糖水平提高,炎症反应增强,加重病情;通MMP-9、GA、HbA1c、脂肪因子与DR的相关性分析可知,MMP-9、GA、HbA1c、抵抗素和瘦素水平和DR呈正相关,其细胞因子水平越高,DR病情越重,内脂素与DR呈负相关,内脂素水平减少,DR病情越重。

本次研究MMP-9、GA、HbA1c、脂肪因子与DR的相关性分析,得到MMP-9、GA、HbA1c、脂肪因子与DR之间的联系,在临床上可根据MMP-9、GA、HbA1c、脂肪因子检测水平的范围,作为辅助诊断糖尿病的病情指标,为合理判断病情提供依据,但此次研究选择的研究人数较少,没有较强说服力,今后的研究中可扩大范围继续进行研究。

参考文献

- 1 陈一丁,姚伟峰,钱铁镛,等. HbA1c和FPG水平与2型糖尿病患者视网膜病变的相关性分析. 现代生物医学进展 2013;13(34):6700-6702
- 2 花蒂豪,徐奕爽,邢怡桥. 糖尿病视网膜病变患者的病变程度及糖化血红蛋白水平与视网膜血管血氧饱和度相关性研究. 中华眼底病杂志 2017;33(1):36-39
- 3 杨浩,李乔. 糖化血红蛋白水平与2型糖尿病老年患者视网膜病变相关性分析. 检验医学与临床 2013;10(11):1441-1442
- 4 程金涛,戚金泽,梁佳美,等. 糖尿病视网膜病变患者血清 apelin 与血脂水平观察. 中华眼底病杂志 2015;31(2):139-142
- 5 王志慧,于新,陈长香. 糖化血红蛋白与糖尿病视网膜病变患者视力损害程度的相关性. 职业与健康 2015;31(3):430-432
- 6 徐清田,马宁,成兴波. 血清中期因子水平与糖尿病视网膜病变的相关性研究. 中国糖尿病杂志 2015;23(11):991-994
- 7 信中,袁明霞,冯建萍,等. 空腹血糖、OGTT2h 血糖和糖化血红蛋白同糖尿病视网膜病变的相关性比较. 首都医科大学学报 2012;33(4):477-480
- 8 李宜川,母传贤,沈永杰,等. 糖尿病视网膜病变与血清标志物的相关性研究. 现代预防医学 2012;39(13):3404-3405
- 9 刘薇,华琳,张雪莲,等. 2型糖尿病患者C肽水平与糖尿病视网膜病变的关系研究. 中国全科医学 2013;16(23):2667-2670
- 10 纪丽君,孙景莹,梁俊芳,等. 糖尿病视网膜病变与血糖控制情况临床分析. 中国实用眼科杂志 2014;32(4):478-480
- 11 何永文,李春花. 糖尿病视网膜病变患者血清网膜素-1、同型半胱氨酸及糖化血红蛋白水平变化的研究. 中国医师杂志 2015;17(9):1384-1385
- 12 边海霞,张红兵. 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. 昆明医科大学学报 2015;36(1):108-111
- 13 杨桂珍. 糖尿病患者血浆糖化血红蛋白与微血管并发症的相关性. 实用预防医学 2012;19(8):143-144,155
- 14 李娜,杨秀芬,邓禹,等. 2型糖尿病患者自我管理水平和糖尿病视网膜病变的相关性研究. 中华眼科杂志 2013;49(6):500-506
- 15 陈永生. 2型糖尿病视网膜病变与 visfatin 和 SAA 的相关性研究. 国际眼科杂志 2012;12(1):39-42