

copeptin 和 MK 在糖尿病视网膜病变患者中的表达及其意义

任健丹¹, 周 骏²

作者单位: (310030) 中国浙江省杭州市, 浙江医院¹ 检验科;
² 内科

作者简介: 任健丹, 女, 本科, 检验师, 研究方向: 医学检验。

通讯作者: 任健丹. 457748587@qq.com

收稿日期: 2018-03-08 修回日期: 2018-09-25

Expression of copeptin and midkine in diabetic retinopathy and their significance

Jian-Dan Ren¹, Jun Zhou²

¹ Clinical Laboratory; ² Department of Medicine, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310030, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Dan Ren. Clinical Laboratory, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310030, Zhejiang Province, China. 457748587@qq.com

Received: 2018-03-08 Accepted: 2018-09-25

Abstract

• **AIM:** To investigate the expression of copeptin and midkine (MK) in patients with diabetic retinopathy and their clinical significance.

• **METHODS:** Totally 180 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted to our hospital from June 2016 to October 2017 were divided into three groups according to the criteria of diabetic retinopathy staging. Among them, there were no retinopathy group (68 cases), non-proliferative retinopathy group (72 cases), proliferative retinopathy group (40 cases) and 90 healthy subjects in the same period as the control group. The copeptin level was detected by double antibody immunosorbent assay and the MK level by ELISA. The glycosylated hemoglobin (HbA1c) was detected by TOSOH automatic glycosylated hemoglobin analyzer and the whole blood hs-CRP was detected by using blood routine instrument. Fasting plasma glucose (FPG), triglyceride (TG), cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL-C) and high density lipoprotein (HDL-C) were detected by automatic biochemical analyzer and the systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) of each group were recorded. The relationship between copeptin and MK levels and blood lipid, blood pressure, biochemical parameters and the course of diabetes mellitus were also analyzed.

• **RESULTS:** The levels of copeptin and MK in patients with diabetic retinopathy were significantly higher than those in controls, and the levels of copeptin and MK were gradually increased with the progress of disease ($P < 0.05$). The levels of copeptin and MK were correlated

with the levels of HbA1c, hs-CRP and course of T2DM ($P < 0.05$), but no significant correlation with plasma lipids, blood pressure and FPG (all $P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** The copeptin and MK levels are closely related to the course of diabetic retinopathy and the severity of the disease, both of which may be involved in the development of diabetic retinopathy.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; copeptin; midkine

Citation: Ren JD, Zhou J. Expression of copeptin and midkine in diabetic retinopathy and their significance. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(11):2085-2087

摘要

目的: 探讨和肽素 (copeptin) 和中期因子 (midkine, MK) 在糖尿病视网膜病变患者中的表达水平及其临床意义。

方法: 选择 2016-06/2017-10 我院收治的 180 例 2 型糖尿病 (T2DM) 患者, 根据糖尿病视网膜病变分期标准, 将患者分为三组, 其中无视网膜病变组 68 例, 非增殖性视网膜病变组 72 例, 增殖性视网膜病变组 40 例, 另选同期体检健康者 90 例作为对照组, 采用双抗体免疫夹心法检测 copeptin 水平, 采用 ELISA 法检测 MK 水平, 采用 TOSOH 全自动糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白 (HbA1c), 采用血常规仪器检测全血超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP), 采用全自动生化分析仪检测空腹血糖 (FPG)、三酰甘油 (TG)、胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、高密度脂蛋白 (HDL-C) 水平, 并记录各组收缩压 (SBP) 和舒张压 (DBP), 并分析 copeptin 和 MK 水平与血脂、血压、生化相关指标及糖尿病病程的关系。

结果: 糖尿病视网膜病变患者 copeptin 和 MK 水平明显高于对照组, 且随着疾病进展, copeptin 和 MK 水平逐渐升高 ($P < 0.05$)。copeptin 和 MK 水平均与 HbA1c、hs-CRP、糖尿病病程呈正相关性 (均 $P < 0.05$), 但与血脂、血压、FPG 水平均无明显相关性 (均 $P > 0.05$)。

结论: copeptin 和 MK 水平与糖尿病视网膜病变的病程和病情严重程度密切相关, 二者可能参与了糖尿病视网膜病变的发生发展。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 和肽素; 中期因子

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.11.34

引用: 任健丹, 周骏. copeptin 和 MK 在糖尿病视网膜病变患者中的表达及其意义. *国际眼科杂志* 2018;18(11):2085-2087

0 引言

糖尿病视网膜病变是糖尿病微血管病变中最重要的表现, 具有特异性改变的眼底病变, 也是糖尿病的严重并

表1 各组研究对象血脂和血压与生化相关指标水平的比较

组别	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	hs-CRP (mg/L)	copeptin (pmol/L)	MK (pg/L)
对照组	4.57±0.24	1.48±0.15	2.54±0.32	1.22±0.15	127.92±10.27	77.61±5.13	5.22±0.24	5.56±0.42	0.17±0.05	4.36±0.24	0.32±0.07
DM组	4.61±0.23	1.52±0.12	2.87±0.42 ^a	1.12±0.14 ^a	137.25±11.18 ^a	81.82±7.72 ^a	118.53±97.71 ^a	8.73±0.49 ^a	0.56±0.04 ^a	12.51±1.16 ^a	1.68±0.18 ^a
NPDR组	4.59±0.23	1.53±0.512	2.89±0.47 ^a	1.14±0.09 ^a	138.13±12.24 ^a	83.45±6.02 ^a	23.96±1.91 ^a	8.87±0.43 ^a	0.76±0.07 ^{a,c}	17.22±1.45 ^{a,c}	3.09±0.34 ^{a,c}
PDR组	4.64±0.32	1.50±0.16	2.94±0.43 ^a	1.12±0.08 ^a	140.72±15.23 ^a	84.11±8.28 ^a	68.14±36.35 ^a	8.81±0.47 ^a	0.92±0.09 ^{a,c,e}	23.75±1.94 ^{a,c,e}	4.46±0.52 ^{a,c,e}
F	1.131	0.982	13.726	8.533	31.829	17.623	15.318	9.754	8.260	18.311	10.506
P	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:对照组:同期体检健康者。^aP<0.05 vs 对照组;^bP<0.05 vs DM组;^cP<0.05 vs NPDR组。

发症之一^[1]。糖尿病视网膜病变的发病机制较为复杂,目前尚不清楚其确切的发病原因。相关研究显示,细胞因子及蛋白激酶异常活化、氧化应激增强、多元醇途径激活和炎症反应等是导致糖尿病视网膜病变发生和发展的重要原因^[2]。精氨酸加压素在维持2型糖尿病(T2DM)血糖稳态、胰岛素抵抗、脂肪代谢等方面具有重要作用,但其半衰期较短^[3],而和肽素(copeptin)是精氨酸加压素前体物质,其血清或血浆水平稳定,可间接反映精氨酸加压素水平^[4]。中期因子(midkine, MK)是一种内分泌性的多功能蛋白,也是一种肝素结合生长因子,研究显示MK与炎症反应、氧化应激反应密切相关^[5]。因此,本研究旨在探讨copeptin和MK在糖尿病视网膜病变患者中的表达水平及其临床意义,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择2016-06/2017-10我院收治的180例T2DM患者,均符合1999年WHO糖尿病诊断标准,排除合并糖尿病急性和严重慢性并发症、恶性肿瘤、严重感染性疾病、严重肝肾疾病、其他眼病如视网膜静脉阻塞、曾行PRP治疗、曾行眼病玻璃体切除手术等患者。根据糖尿病视网膜病变分期标准,将患者分为三组,其中无视网膜病变组68例,男43例,女25例,平均年龄50.4±9.2岁,平均病程9.2±2.4a;非增殖性视网膜病变组72例,男46例,女26例,平均年龄50.8±10.1岁,平均病程8.9±2.3a;增殖性视网膜病变组40例,男23例,女17例,平均年龄50.5±10.6岁,平均病程9.4±2.7a;另选同期体检健康者90例作为对照组,男57例,女43例,平均年龄50.8±10.1岁。四组研究对象的性别、年龄等一般资料相比,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,并经患者或其家属同意,签署患者知情同意书。

1.2 方法 各组均于清晨空腹采集静脉血5mL,采用双抗体免疫夹心法检测copeptin水平,采用ELISA法检测MK水平,采用TOSOH全自动糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c),采用血常规仪器检测全血超敏C反应蛋白(hs-CRP),采用全自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)水平,并记录各组收缩压(SBP)和舒张压(DBP)。

统计学分析:采用SPSS18.0软件进行统计学分析。计数资料组间差异比较用 χ^2 检验;计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-t检验,相关分析采用Pearson相关性分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象血脂和血压及生化相关指标水平的比较 四组研究对象的TC、TG比较,差异无统计学意义(均P>0.05);无视网膜病变组、非增殖性视网膜病变组、增殖

性视网膜病变组的LDL-C、HDL-C、SBP、DBP、FPG、HbA1c、hs-CRP、copeptin、MK显著高于对照组,差异有统计学意义(均P<0.05);非增殖性视网膜病变组、增殖性视网膜病变组的hs-CRP、copeptin、MK显著高于无视网膜病变组,差异有统计学意义(均P<0.05);增殖性视网膜病变组的hs-CRP、copeptin、MK显著高于非增殖性视网膜病变组,差异有统计学意义(均P<0.05,表1)。

2.2 copeptin和MK水平与糖尿病视网膜病变患者血脂、血压、生化相关指标及糖尿病病程的关系 copeptin和MK水平均与HbA1c、hs-CRP、糖尿病病程呈正相关性($r_{\text{copeptin}}=0.741, 0.686, 0.623, r_{\text{MK}}=0.663, 0.585, 0.677$,均P<0.05),但与血脂、血压、FPG均无明显相关性($r_{\text{copeptin}}=0.241, 0.211, 0.186, r_{\text{MK}}=0.338, 0.396, 0.245$,均P>0.05)。

3 讨论

糖尿病视网膜病变是糖尿病患者致盲的重要原因,最近的流行病学调查研究显示,糖尿病视网膜病变的发生率呈逐年升高的趋势,病程10a以上的糖尿病患者发生糖尿病视网膜病变的发病率高达50%^[6]。值得注意的是,临床部分糖尿病患者即使血糖水平长期良好控制,也不能阻止糖尿病视网膜病变的发生,而遗憾的是,目前为止尚不清楚糖尿病视网膜病变发病的详细机制,以往的研究表明,细胞因子及蛋白激酶异常活化、氧化应激增强、多元醇途径激活和炎症反应等是导致糖尿病视网膜病变发生和发展的重要原因^[7]。

近年来,研究者们发现精氨酸加压素在维持T2DM血糖稳态、胰岛素抵抗、脂肪代谢等方面发挥重要作用,但在机体中稳定性差,半衰期短,难以作为监测指标^[8],copeptin是精氨酸加压素的前体物质,主要以游离形式存在于血浆中,且稳定性好,半衰期长,可间接反映精氨酸加压素水平^[9]。冯光勇等^[10]报道显示,血浆copeptin水平在体内基本保持稳定,并与糖尿病病情、HbA1c、HOMA-IR、hs-CRP呈正相关,可为诊断糖尿病视网膜病变提供参考。MK是一种内分泌性的多功能蛋白,也是一种肝素结合生长因子,可表达在脊椎动物的视网膜上。最近的研究显示,MK与炎症反应、氧化应激反应密切相关^[11]。而且陈家欣等^[12]报道显示,血清MK水平与糖尿病视网膜病变严重程度呈正相关。然而,糖尿病视网膜病变的发生发展是多种细胞因子极其复杂、精密的调控过程,因此本研究在以往的研究基础上进一步探讨了copeptin和MK在糖尿病视网膜病变患者中的表达水平及其临床意义,结果发现糖尿病视网膜病变患者copeptin和MK水平明显高于对照组,且随着疾病进展,无视网膜病变组、非增殖性视网膜病变组、增殖性视网膜病变组的copeptin和MK水平逐渐升高(P<0.05),提示copeptin和MK可作为糖尿病视网膜病变及不同病程糖尿病视网膜病变的诊断指标,这与冯光勇和陈家欣等的报道结果相似,但在他们的研究中仅检

测了 copeptin 或 MK 单一指标变化,而本研究联合检测了 copeptin 和 MK 变化,更有利于提高诊断准确性。本研究结果还显示,copeptin 和 MK 水平均与 HbA1c、hs-CRP、糖尿病病程呈正相关性(均 $P < 0.05$),这提示 copeptin 和 MK 可能参与了糖尿病视网膜病变的发生发展,但详细的作用机制仍需进一步深入研究。

综上所述,本研究证明了 copeptin 和 MK 水平与糖尿病视网膜病变的病程及病情严重程度密切相关,二者可能参与了糖尿病视网膜病变的发生发展,copeptin 和 MK 可能成为更有价值的诊断糖尿病视网膜病变的潜在指标。

参考文献

- 1 杨宇,田敏,吕红彬. 糖尿病视网膜病变的治疗进展. 眼科新进展 2015;35(5):497-500
- 2 张凤俊,易敬林,李晶明,等. 糖尿病视网膜病变发病机制研究进展. 眼科新进展 2016;36(6):584-587
- 3 郝海荣,张勇,程亮,等. 血清和肽素对 2 型糖尿病肾功能损害的诊断及预后判断的临床意义. 安徽医药 2016;20(1):106-109

- 4 毛艳梅,金学林. 和肽素和糖化血红蛋白水平在 2 型糖尿病合并急性冠脉综合征患者中的作用研究. 宁夏医学杂志 2016;38(12):1157-1158
- 5 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
- 6 黄玉庚,孙亮亮,刘海波. 糖尿病视网膜病变程度与颈动脉内-中膜厚度的相关性研究. 健康研究 2015;35(2):177-178
- 7 陈淑惠,孟倩丽,张敏,等. 2 型糖尿病视网膜病变与糖尿病其他并发症的相关性. 国际眼科杂志 2016;16(2):309-312
- 8 罗萍,毛继明,汪浩,等. 相关生物标志物在糖尿病肾病早期诊断的临床意义. 检验医学与临床 2017;14(14):2082-2085
- 9 阳慧,苏雨江. 和肽素与高血压的研究. 中国心血管病研究 2015;13(8):685-688
- 10 冯光勇,黄伟,任红苗. 血浆和肽素水平对糖尿病视网膜病变的诊断价值. 山东医药 2017;57(20):76-78
- 11 周纯,牛佳媛,蔡洁,等. 糖尿病视网膜病变细胞因子及视网膜血流变化的意义. 国际眼科杂志 2015;15(6):1030-1032
- 12 陈家欣,林如海. 血清中期因子联合总胆红素在糖尿病视网膜病变中的诊断价值. 中国糖尿病杂志 2017;25(2):121-124