

论 著

(临床研究)

不同分期糖尿病视网膜病变患者血清长正五聚蛋白 3 表达变化及其相关因素分析

田 茜, 李宝新, 郭淑芹, 张玛丽, 李 杰, 李 娜, 常文龙, 王 嵩, 张云良

【摘要】 目的 研究不同分期糖尿病视网膜病变患者血清长正五聚蛋白 3(pentraxin 3, PTX3) 水平变化及其相关因素分析。**方法** 选取 2016 年 10 月至 2018 年 10 月在保定市第一中心医院内分泌科收治的 2 型糖尿病患者 164 例作为研究对象, 依据 WHO 推荐的糖尿病视网膜病变的分期标准将其分为非视网膜病变组(NDR 组)60 例、非增殖期视网膜病变组(NPDR 组)54 例、增殖期视网膜病变组(PDR 组)50 例, 选取同期体检的 50 例健康人群作为正常对照组, 记录各组一般资料, 测定血清生化指标[空腹静脉血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素(INS)等], 计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), 应用 ELISA 法检测血清 PTX3 水平。应用 Pearson 相关分析血清 PTX3 与各指标的相关性, Logistic 回归分析血清 PTX3 与糖尿病视网膜病变的相关关系。**结果** 糖尿病各组血清 PTX3 水平[NDR 组(21.39 ± 2.48) ng/mL、NPDR 组(27.01 ± 11.27) ng/mL、PDR 组(38.81 ± 18.28) ng/mL]较正常对照组[(14.47 ± 2.48) ng/mL]均升高($P < 0.05$)。随着糖尿病视网膜病变病情程度的进展, PTX3 水平逐渐升高, 以 PDR 组最高($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, 血清 PTX3 水平与糖尿病病程、FBG、HbA1c、INS、HOMA-IR 等呈正相关(r 分别为 0.37、0.52、0.57、0.21、0.41, $P < 0.01$), 进一步 Logistic 回归分析结果显示 PTX3 为 DR 发生的独立影响因素, 并影响病情的发展。**结论** 随着糖尿病视网膜病变病情的进展, 血清 PTX3 水平逐渐升高, PTX3 可能参与糖尿病视网膜病变的发生并影响病情严重程度。

【关键词】 不同分期; 糖尿病; 视网膜病变; 正五聚蛋白 3; 相关因素分析

【中图分类号】 R587.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1008-8199(2020)02-0138-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.02.006

Changes of serum pentraxin 3 levels in patients with different stages of diabetic retinopathy and influencing factors analysis

TIAN Xi, LI Bao-xin, GUO Shu-qin, ZHANG Ma-li, LI Jie, LI Na, CHANG Wen-long, WANG He, ZHANG Yun-liang

(Department of Endocrinology, Baoding NO. 1 Central Hospital Affiliated Chengde Medical College, Baoding 071000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective To investigate the change of serum pentraxin 3 (PTX3) levels and related risk factors in patients with different stages of diabetic retinopathy. **Methods** A total of 164 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) from Department of Endocrinology, Baoding First Central Hospital from October 2016 to October 2018 were enrolled in this study. According to the WHO's recommended diagnostic criteria for staging of diabetic retinopathy, the diabetes patients were divided into three group: nondiabetic retinopathy (NDR) group ($n = 60$), nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) group ($n = 54$) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) group ($n = 50$). Meanwhile, we recruited 50 healthy adults who received medical examination in this hospital during the same period as the control group (NC). The general data of the subjects were recorded and the biochemical indicators were detected. Serum PTX3 levels

基金项目: 河北省医学适用技术跟踪项目 (GL201679)

作者单位: 071000 保定, 承德医学院附属保定市第一中心医院内分泌科 (田 茜、李宝新、郭淑芹、张玛丽、李 杰、李 娜、常文龙、王 嵩、张云良)

通信作者: 张云良, E-mail: nfmzyl@163.com

and the biochemical indicators were detected. Serum PTX3 levels

were measured by ELISA. Pearson correlation analysis and logistic regression analysis were used to explore the relationship of serum PTX3 levels with other clinical indicators. **Results** Compared with the NC group, serum PTX3 levels were significantly elevated in the other groups ($P < 0.05$). Serum PTX3 levels in NC group, NDR group, NPDR group and PDR group were (14.47 ± 2.48) ng/mL, (21.39 ± 2.48) ng/mL, (27.01 ± 11.27) ng/mL, (38.81 ± 18.28) ng/mL. As the degree of diabetic retinopathy progresses, the serum levels of PTX3 gradually increased, and those in the PDR group were the highest ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum PTX3 levels were positively correlated with diabetes duration, FBG, HbA1c, INS, HOMA-IR ($r = 0.37, 0.52, 0.57, 0.21, 0.41$, respectively, $P < 0.01$). Logistic regression analysis showed that PTX3 was an independent influencing factor of DR and affected the development of the disease. **Conclusion** With the progress of diabetic retinopathy, serum PTX3 levels were gradually increased. PTX3 may be involved in the development of diabetic retinopathy and affect the severity of the disease.

[Key words] different stages; diabetes mellitus; retinopathy; pentraxin 3; influencing factors analysis

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 为糖尿病经典且高发的微血管并发症之一,是导致成人视力不可逆损害的主要原因之一^[1]。DR 发病机制尚不清楚,可能由血管炎症、氧化应激和内皮功能障碍等引起^[2]。长正五聚蛋白 3 (pentraxin 3, PTX3) 属正五聚蛋白家族,可由血管内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞等局部释放,是炎症介质的复合受体,同时与内皮功能障碍和胰岛素抵抗有密切关系^[3]。研究表明,2 型糖尿病患者因持续高血糖环境所致的血管内皮细胞破坏、组织缺氧及炎症细胞聚集可增加血清 PTX3 表达^[4]。DR 可能因糖尿病患者长期的血糖控制不佳,引起慢性血管炎症释放炎症因子^[5],故推测 PTX3 作为炎症急性期反应蛋白可能参与 DR 的发生发展,目前血清 PTX3 水平在糖尿病视网膜病变患者的变化尚不明确。本研究旨在测定不同分期糖尿病视网膜病变患者血清 PTX3 的水平变化并分析其相关影响因素,探讨 PTX3 水平与 DR 病情发生的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 10 月至 2018 年 10 月在保定市第一中心医院内分泌科收治的 2 型糖尿病患者 164 例作为研究对象,其中男 85 例,女 79 例。2 型糖尿病的诊断符合 1999 年世界卫生组织诊断标准^[6]。研究对象入院后均于眼科行散瞳及眼底照相,异常者则进一步行眼底血管荧光造影检查 (2 名副高职以上职称的眼科医师)。依据 WHO 推荐的糖尿病视网膜病变的分期标准^[7],将糖尿病患者分为 3 个亚组:非视网膜病变 (nondiabetic retinopathy, NDR) 组 60 例,非增殖期视网膜病变 (nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR) 组 54 例,增殖期视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 组 50 例。

排除标准:①糖尿病合并急性并发症;②眼部外伤及由其他原因引起的视网膜病变;③DR 患者已行全视网膜激光光凝术;④合并严重心脑血管及血液等系统及肿瘤疾病;⑤合并严重肝肾功能异常。另选取同期于本院体检的 50 例健康人群作为正常对照组。本研究通过医院伦理委员会审核批准 (批准号:[2018]040 号),受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 病史采集和体格检查 记录研究对象的年龄及糖尿病病程等一般资料,同时测量收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、身高及体重,计算体重指数 (BMI)。

1.2.2 生化指标检测 收集研究对象空腹 8 h 后的外周静脉血,采用日立全自动 7600 生化仪器检验血清空腹静脉血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、血肌酐 (SCr)、谷丙转氨酶 (ALT);糖化 HA8180 仪器测定糖化血红蛋白 (HbA1c);电化学发光法 (德国罗氏电化学发光仪 E601) 测定空腹胰岛素 (FINS);计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR),计算公式如下:

$$\text{HOMA-IR} = \text{FBG} (\text{mmol/L}) \times \text{FINS} (\text{mU/L}) / 22.5$$

1.2.3 血清 PTX3 浓度检测 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血清 PTX3 水平,试剂盒购自上海酶联免疫生物有限公司 (Elabscien)。根据试剂盒说明书的说明,PTX3 的有效检测范围是 $0.75 \sim 104$ ng/mL,批内变异系数 $< 10\%$,批间变异系数 $< 15\%$ 。操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学分析 利用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析。所有参数均进行正态性检验,正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示;多组间比较采用单因素方差分析,两组间分析采用独立样本 t 检验。应用 Pearson 相关分析血清 PTX3 与各指标的相关性,Logistic 回归分析血清 PTX3 与 DR 的

相关程度。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间一般资料比较 各组间年龄、BMI 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。收缩压 NDR 组显著高于正常对照组,且 PDR 组明显高于 NDR 组和 NPDR 组 ($P < 0.05$)。PDR 组舒张压最高,且有统计学意义 ($P < 0.05$)。糖尿病 3 组间糖尿病病程差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组糖尿病视网膜病变患者及正常对照组一般资料比较

项目	正常对照组 (n=50)	NDR 组 (n=60)	NPDR 组 (n=54)	PDR 组 (n=50)
年龄(岁)	55.02±7.72	53.07±9.58	55.48±8.49	56.94±8.05
糖尿病病程(年)	-	11.52±2.78	12.02±3.84	12.51±3.01
BMI(kg/m ²)	24.88±1.38	25.45±2.60	25.68±3.58	25.92±3.23
SBP(mmHg)	118.66±12.83	126.27±11.25 *	128.15±14.87 *	147.96±26.5 * #△
DBP(mmHg)	73.30±8.62	73.68±8.09	77.06±8.22	85.74±14.37 * #△

与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与 NDR 组比较, # $P < 0.05$; 与 NPDR 组比较, △ $P < 0.05$

2.2 各组血清生化检测及相关指标比较 各组的 CHO、TG、LDL、ALT、SCr、eGFR 之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与正常对照组相比, NDR 组、NPDR 组和 PDR 组的 FBG 和 HbA1c 均明显升高,且 PDR 组两指标明显高于 NDR 组 (P 均 < 0.05)。正常对照组、NDR 组、NPDR 组和 PDR 组的 INS、HOMA-IR 依次升高 ($P < 0.05$)。与正常对照组相比,糖尿病各组血清 PTX3 水平均升高 ($P < 0.05$)。随着糖尿病视网膜病变病情程度的进展,PTX3 水平逐渐升高,以 PDR 组最高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组糖尿病视网膜病变患者及正常对照组血清生化检测及相关指标比较

指标	正常对照组 (n=50)	NDR 组 (n=60)	NPDR 组 (n=54)	PDR 组 (n=50)
CHO(mmol/L)	5.05±0.71	4.75±0.92	4.92±1.06	4.95±1.21
TG(mmol/L)	1.58±0.33	1.65±0.6	1.73±0.6	1.82±0.91
LDL(mmol/L)	2.92±0.61	2.67±0.79	2.73±0.73	2.65±0.83
ALT(U/L)	17.59±6.60	19.98±8.6	21.30±8.06	21.16±8.05
SCr(μmol/L)	68.10±14.19	63.05±10.99	63.44±12.04	69.18±21.65
eGFR[mL/(min·1.73m ²)]	79.59±27.52	69.37±20.78	69.55±23.86	79.63±45.5
FBG(mmol/L)	5.46±0.39	9.50±2.94 *	10.20±3.28 *	11.04±2.73 * #
HbA1c(%)	4.72±0.60	9.31±2.69 *	9.79±1.87 *	10.46±2.11 * #
INS(mU/L)	9.76±2.43	12.73±4.34 *	18.65±6.29 * #	21.61±7.67 * #△
HOMA-IR	2.37±0.60	5.35±2.39 *	8.03±2.52 * #	10.45±3.86 * #△
PTX3(ng/mL)	14.47±2.48	21.39±2.48 *	27.01±11.27 * #	38.81±18.28 * #△

与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与 NDR 组比较, # $P < 0.05$; 与 NPDR 组比较, △ $P < 0.05$

2.3 血清 PTX3 与各影响因素 Pearson 相关分析 Pearson 相关分析结果显示,血清 PTX3 水平与糖尿病病程、SBP、DBP、FBG、HbA1c、INS、HOMA-IR、TG 呈正相关 ($P < 0.05$),与其他影响因素无明显相关性 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 不同分期糖尿病视网膜病变患者血清 PTX3 与各指标间的 Pearson 相关分析

影响因素	PTX3	
	r 值	P 值
年龄	-0.07	0.28
BMI	0.03	0.72
糖尿病病程	0.37	<0.01
SBP	0.40	<0.01
DBP	0.31	<0.01
FBG	0.52	<0.01
HbA1c	0.57	<0.01
INS	0.21	<0.01
HOMA-IR	0.41	<0.01
CHO	0.08	0.23
TG	0.16	0.02
LDL	-0.01	0.94
SCr	0.06	0.39
eGFR	0.11	0.12
ALT	0.04	0.54

2.4 Logistic 回归分析 以有无 DR 发生为因变量,将 PTX3 及糖尿病病程、SBP、DBP、FBG、HbA1c、INS、HOMA-IR、TG 等指标进行 Logistic 回归分析结果显示,PTX3 及 HbA1c 水平为糖尿病视网膜病变发生的危险因素 ($P < 0.05$),见表 4。进一步将 DR 分期作为因变量行 Logistic 回归分析示,PTX3 亦为糖尿病视网膜病变分级的危险因素。

表 4 糖尿病视网膜病变影响因素的 Logistic 回归分析

变量	β	SE	OR(95%CI)	P 值
HbA1c	0.07	0.03	1.07(1.01~1.14)	0.02
FBG	0.45	0.25	1.57(0.97~2.55)	0.07
PTX3	0.14	0.04	1.15(1.06~1.25)	<0.01

3 讨论

DR 是由糖尿病引起的眼底微血管病变,是导致盲的重要原因^[8]。在糖尿病人群中约 60% 被诊断为 DR,其中 35% 的患者可在 10 年内发展为 PDR 或严重视力丧失,DR 导致的失明比在正常人群中

高达25倍^[9]。如果早期诊断、有效治疗可以延迟该疾病的发作和进展。然而 DR 的发病机制仍不清楚,以炎症和氧化应激的假设成为许多研究的焦点,如能通过血清炎性标志物反映病情严重程度并尽早诊断 DR,可极大改善患者生活质量。因此,本研究以不同分期的糖尿病视网膜病变患者为研究对象,探讨血清 PTX3 水平与糖尿病视网膜病变严重程度及血糖控制水平的关系,对糖尿病视网膜病变的诊治提供帮助。

PTX3 是正五聚蛋白家族之一,其中包含 178 氨基酸长序列,该长序列结构使得 PTX3 蛋白有其独特的功能^[10]。PTX3 可由多种细胞合成,如树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞及活化的内皮细胞等。核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、激活蛋白 1 (activator protein 1, AP-1) 为 PTX3 基因转录途径的启动子。当出现炎症反应时,肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 的表达激活 NF- κ B 通路和 AP-1 途径,两者共同作用增加 PTX3 的表达^[11]。DR 患者体内长期高血糖环境引起的氧化应激,炎症和血管活性物质的表达造成血管内皮障碍,进而导致视网膜缺血、神经元损伤^[12]。研究表明,由老年性黄斑变性及视网膜静脉阻塞等其他原因引起的视网膜病变中已经报道了血浆和玻璃体中高水平 PTX3 的表达^[13],但在 DR 患者体内的表达尚不明确。本研究发现,糖尿病各组 PTX3 含量明显高于正常对照组,说明糖尿病患者血清 PTX3 表达水平增加。糖尿病视网膜病变各组患者血清 PTX3 含量不仅高于正常对照组,且以 PDR 组最高,说明作为炎症急性期反应蛋白的 PTX3 与糖尿病视网膜病变有密切联系,且随着视网膜病变病情的加重,PTX3 水平有不同程度的升高。

研究表明,HbA1c 为反映慢性平均血糖水平的指标,高水平 HbA1c 表达可加速糖尿病病情的进展,提示长期血糖控制不佳可导致视网膜缺血缺氧,增加患糖尿病视网膜病变的风险^[14-15]。在 2 型糖尿病患者中,血清 PTX3 浓度与 HbA1c 水平呈正相关,进而加重糖尿病血糖控制的难度^[16]。本研究结果发现,与正常对照组相比,糖尿病各组的 FBG 和 HbA1c 均明显升高,且 PDR 组两指标明显高于 NDR 组。进一步行 Pearson 相关分析表明,PTX3

水平与 FBG、HbA1c 呈正相关,提示 PTX3 与血糖水平及长期血糖的控制有密切关系,推测 PTX3 水平的变化可能通过慢性调节血糖范围进而加速糖尿病视网膜病变的进程。行 Logistic 回归分析显示血清 PTX3 是影响 DR 发生的独立影响因素,我们发现 PTX3 水平的增加可能在一定程度上反映慢性血糖控制不佳,间接对糖尿病视网膜病变的严重程度做出提示。Weiss 等^[17]发现 PTX3 水平与肥胖或多囊卵巢综合征患者的胰岛素抵抗相关,但 Miyaki 等^[18]报道在肥胖小鼠模型中发现 PTX3 具有增强胰岛素敏感性的作用,因此 PTX3 对胰岛素抵抗仍存在争议,需进一步研究说明。本研究发现,正常对照组、NDR 组、NPDR 组和 PDR 组的 INS、HOMA-IR 依次升高,行相关分析结果表明血清 PTX3 水平与两者具有一定相关性,可能参与 DR 进展。

综上所述,本研究增殖期糖尿病视网膜病变患者血清 PTX3 水平较非增殖期和单纯糖尿病患者明显升高,且 HbA1c、糖尿病病程是 PTX3 的独立危险因素,提示 PTX3 水平可能与血糖控制情况及糖尿病视网膜病变程度有关,具体机制有待进一步研究。故临床工作中应密切关注血糖对糖尿病视网膜病变的影响,合理调控两者对预防病情进展提供帮助。今后我们将继续增加样本量用于更全面的分析,为糖尿病视网膜病变尽早筛查及治疗提供新的方向。

【参考文献】

- [1] 潘海涛,周伟,施宇华,等.水通道蛋白-1 及其与糖尿病视网膜病变的相关性[J].东南国防医药,2015,17(3):294-297.
- [2] 狄红杰,赵明.核因子- κ B 在糖尿病视网膜病变发病机制中的研究进展[J].医学研究生学报,2007,20(1):97-100.
- [3] Mutlu M, Yuksel N, Takmaz T, et al. Aqueous humor pentraxin-3 levels in patients with diabetes mellitus[J]. Eye (Lond), 2017, 31(10):1463-1467.
- [4] Takashi Y, Koga M, Matsuzawa Y, et al. Circulating pentraxin 3 is positively associated with chronic hyperglycemia but negatively associated with plasma aldosterone concentration[J]. PLoS One, 2018, 13(5):195-198.
- [5] Hokazono K, Belizário FS, Portugal V, et al. Mannose Binding Lectin and Pentraxin 3 in Patients with Diabetic Retinopathy[J]. Arch Med Res, 2018, 49(2):123-129.
- [6] 谭攀攀,王秀景,姚佳琦,等.男性 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗与前列腺特异性抗原的相关性研究[J].东南国防医药, 2014, 16(5):473-475, 519.

- [7] 朱红云,鞠海兵,王 爽,等.糖尿病视网膜病变患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平变化及其相关因素分析[J].中国糖尿病杂志,2017,25(8):707-710.
- [8] 武银铃,叶小珍,卢 斌,等.2 型糖尿病患者视网膜病变与血清胰岛素样生长因子-1 的相关性研究[J].医学研究生学报,2014,27(2):163-165.
- [9] Chen X, Luo J, Wu M, *et al.* Study on Association of Pentraxin 3 and Diabetic Nephropathy in a Rat Model[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 13(5):896-899.
- [10] Wang R, Zhang J, Hu W, *et al.* Association of serum pentraxin 3 concentrations with diabetic nephropathy [J]. *J Investig Med*, 2016, 64(6):1124-1127.
- [11] Alibaz-Oner F, Aksu K, Yentur SP, *et al.* Plasma pentraxin-3 levels in patients with Takayasu's arteritis during routine follow-up [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(3):73-76.
- [12] Zhu Y, Wang X, Wang W, *et al.* Expression and influence of pentraxin-3, HbA1c and ApoA1/ApoB in serum of patients with acute myocardial infarction combined with diabetes mellitus type 2 [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5):4395-4399.
- [13] Marschner JA, Mulay SR, Steiger S, *et al.* The Long Pentraxin PTX3 Is an Endogenous Inhibitor of Hyperoxaluria-Related Nephrocalcinosis and Chronic Kidney Disease [J]. *Front Immunol*, 2018, 25(9):217-223.
- [14] Low S, Zhang X, Wang J, *et al.* The impact of HbA1c Trajectories on Chronic Kidney Disease Progression in Type 2 Diabetes [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2019, 24(10):1026-1032.
- [15] Zubair M, Malik A, Ahmad J. Correlation of HbA1c and S. creatinine along with microbiological profiling of infected ulcers; cases of diabetic patients [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1):30-34.
- [16] 陈晓正,李珍梅,林慧卿,等.糖化血红蛋白变异指数与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2018,26(3):188-192.
- [17] Weiss EP, Reeds DN, Ezekiel UR, *et al.* Circulating cytokines as determinants of weight loss-induced improvements in insulin sensitivity [J]. *Endocrine*, 2017, 55(6):153-164.
- [18] Miyaki A, Choi Y, Maeda S. Pentraxin 3 production in the adipose tissue and the skeletal muscle in diabetic-obese mice [J]. *Am J Med Sci*, 2014, 347(8):228-233.

(收稿日期:2019-08-03; 修回日期:2019-08-21)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)