

# 糖尿病视网膜病变患者血清 CMKLR1 水平及临床意义

何 芬<sup>1</sup>, 梅海峰<sup>2</sup>

引用:何芬,梅海峰. 糖尿病视网膜病变患者血清 CMKLR1 水平及临床意义. 国际眼科杂志 2019;19(5):857-859

作者单位:<sup>1</sup>(435550) 中国湖北省黄梅县人民医院眼科分院;

<sup>2</sup>(430000) 中国湖北省武汉市, 武汉大学人民医院眼科

作者简介:何芬, 本科, 主治医师, 研究方向:眼底病。

通讯作者:梅海峰, 博士研究生, 研究方向:玻璃体视网膜疾病。

mhtpg@sina.com

收稿日期:2018-12-08 修回日期:2019-04-10

## 摘要

**目的:**探讨糖尿病视网膜病变(DR)患者血清 CMKLR1 水平及临床意义。

**方法:**选取 2015-02/2018-03 在我院治疗的 2 型糖尿病(T2DM)患者 140 例,其中单纯 T2DM 患者 45 例,DR 患者 95 例(NPDR 患者 54 例,PDR 患者 41 例),并纳入健康志愿者 40 例。收集临床资料并检测血清 CMKLR1 水平。

**结果:**PDR 患者糖尿病病程长于 NPDR 和 NDR 患者,且 NPDR 患者长于 NDR 患者(均  $P < 0.05$ )。T2DM 患者 FPG 和血清 TG 水平升高, HDL-C 水平降低,且 DR 患者 LDL-C 水平高于 NDR 患者和健康志愿者(均  $P < 0.05$ )。PDR 患者血清 CMKLR1 水平高于 NPDR、T2DM 患者和健康志愿者,且 NPDR 患者高于 NDR 患者和健康志愿者, NDR 患者高于健康志愿者(均  $P < 0.05$ )。DR 患者血清 CMKLR1 水平与糖尿病病程、HbA1c 和 LDL-C 呈正相关( $r = 0.374, 0.248, 0.304$ , 均  $P < 0.05$ ),其中糖尿病病程和血清 CMKLR1 水平是 DR 发生的危险因素( $OR = 1.594, 1.830$ , 均  $P < 0.05$ )。

**结论:**DR 患者血清中 CMKLR1 水平升高,且与病情进展有关,是影响 DR 发生发展的重要危险因素。

**关键词:**糖尿病视网膜病变; 2 型糖尿病; CMKLR1; Logistic 回归分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.5.36

## Clinical significance of serum CMKLR1 level in patients with diabetic retinopathy

Fen He<sup>1</sup>, Hai-Feng Mei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ophthalmic Branch, People's Hospital of Huangmei County, Huangmei County 435550, Hubei Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Hai-Feng Mei, Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, Hubei Province, China. mhtpg@sina.com

Received:2018-12-08 Accepted:2019-04-10

## Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical significance of serum CMKLR1 level in patients with diabetic retinopathy.

• **METHODS:** A total of 140 patients with type 2 diabetes (T2DM) treated in our hospital were selected from February 2015 to March 2018, including 45 patients with type 2 diabetes (T2DM group) and 95 patients with DR (54 patients with NPDR and 41 patients with PDR). And 40 healthy volunteers were collected. Clinical data was collected and serum levels of CMKLR1 were detected.

• **RESULTS:** The duration of diabetes in patients with PDR was longer than that in the patients with NPDR and NDR, and the patients with NPDR was longer than the patients with NDR (all  $P < 0.05$ ). The FPG and serum level of TG in the patients with T2DM were elevated, and the level of LDL-C in the patients with DR was higher than that in the patients with NDR and the healthy volunteers (all  $P < 0.05$ ). The serum level of CMKLR1 in the patients with PDR was higher than that in the patients with NPDR, T2DM and the healthy volunteers, and the patients with NPDR was higher than the patients with NDR and the healthy volunteers, the patients with NDR was higher than the healthy volunteers (all  $P < 0.05$ ). The serum level of CMKLR1 in patients with DR was positively correlated with the duration of diabetes, HbA1c and LDL-C ( $r = 0.374, 0.248$  and  $0.304$ ; all  $P < 0.05$ ). The duration of diabetes and the serum level of CMKLR1 were risk factors for DR ( $OR = 1.594$  and  $1.830$ , all  $P < 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** The serum level of CMKLR1 in patients with DR was increase, and related to the progression of the disease. It was an important risk factor affecting the occurrence and progression of DR.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; type 2 diabetes; CMKLR1; Logistic regression analysis

**Citation:** He F, Mei HF. Clinical significance of serum CMKLR1 level in patients with diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(5):857-859

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病常见的微血管并发症,在糖尿病人群中具有较高的发病率,是导致成人盲眼病的主要原因<sup>[1]</sup>。DR 发病机制复杂,目前尚未完全清楚。研究表明,DR 发病不仅与血糖控制和糖尿病病程有关,而且与脂肪代谢紊乱关系密切<sup>[2]</sup>。趋化因子样受体 1 (chemokine-like receptor 1, CMKLR1)作为一种 G 蛋白偶联受体,是趋化脂肪因子 Chemerin 的配体,其在炎症反应、脂质代谢、免疫应答、肿

表1 四组研究对象一般资料比较

指标	对照组(n=40)	NDR组(n=45)	NPDR组(n=54)	PDR组(n=41)	F/ $\chi^2$	P
性别(男/女,例)	22/18	27/18	30/24	21/20	0.677	0.879
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	51.92±5.92	52.11±8.32	50.24±6.40	53.32±8.34	1.444	0.232
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	24.94±3.22	25.93±5.29	26.39±3.82	26.91±5.76	1.359	0.257
收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	126.24±7.75	130.31±13.16	129.04±13.01	131.64±10.69	1.616	0.187
舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	77.77±8.03	78.07±7.95	79.52±8.81	79.83±7.91	0.678	0.567
吸烟(例,%)	6(15.0)	8(17.8)	10(18.5)	8(19.5)	0.316	0.957
糖尿病病程( $\bar{x}\pm s$ ,a)	-	2.47±0.89	8.20±1.25 <sup>c</sup>	10.24±2.88 <sup>c,e</sup>	218.554	<0.001
FPG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	4.34±0.47	8.33±0.45 <sup>a</sup>	8.57±0.86 <sup>a</sup>	8.41±0.95 <sup>a</sup>	332.035	<0.001
HbA1c( $\bar{x}\pm s$ ,%)	4.70±0.78	10.51±1.09 <sup>a</sup>	10.19±0.65 <sup>a</sup>	10.85±0.95 <sup>a</sup>	457.995	<0.001
TC( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	5.28±1.94	5.47±1.51	5.13±1.00	5.04±1.43	0.717	0.543
TG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.59±0.53	1.94±0.87 <sup>a</sup>	2.05±0.72 <sup>a</sup>	2.18±0.99 <sup>a</sup>	4.065	0.008
LDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.85±0.80	2.45±0.92	3.27±1.00 <sup>a,c</sup>	3.63±1.26 <sup>a,c</sup>	19.585	<0.001
HDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.32±0.69	1.96±0.66 <sup>a</sup>	1.88±0.72 <sup>a</sup>	1.71±0.60 <sup>a</sup>	5.953	0.001

注:<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组;<sup>c</sup>P<0.05 vs NDR组;<sup>e</sup>P<0.05 vs NPDR组。

瘤等多种疾病发生发展中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。有研究指出,CMKLR1可能是Chemerin诱导的胰岛素抵抗的潜在治疗靶点<sup>[4]</sup>。本研究通过分析DR患者血清中CMKLR1水平变化,探讨其在DR发病及进展中的作用,以期对DR发病机制的研究及临床防治提供参考资料。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取2015-02/2018-03在我院治疗的2型糖尿病患者140例为研究对象。单纯T2DM患者45例(NDR组),其中男27例,女18例,年龄34~68(平均52.11±8.32)岁,糖尿病病程1~5(平均2.47±0.89)a。DR患者95例,其中男51例,女44例,年龄36~72(平均51.57±7.42)岁,根据DR临床分期将患者分为非增生型DR(NPDR)组和增生型DR(PDR)组。NPDR组患者54例,其中男30例,女24例,年龄36~62(平均50.24±6.40)岁,糖尿病病程4~11(平均8.20±1.25)a。PDR组患者41例,其中男21例,女20例,年龄40~72(平均53.32±8.34)岁,糖尿病病程6~17(平均10.24±2.88)a。纳入标准:均经视力、间接检眼镜、裂隙灯显微镜和荧光素眼底血管造影检查,均符合1999年世界卫生组织(WHO)相关诊断标准,DR的分期标准符合2002年国际DR临床分期标准<sup>[5]</sup>。排除标准:(1)心、肝、肾功能严重障碍者;(2)2型糖尿病以外其它类型糖尿病患者;(3)免疫系统疾病、风湿疾病、急慢性感染、严重精神障碍、肿瘤者,以及妊娠期和哺乳期妇女;(4)青光眼、白内障、屈光改变等眼部疾病者。选取同期在我院体检中心进行体检的健康志愿者40例作为对照组(C组),其中男22例,女18例,年龄35~68(平均51.92±5.92)岁。本研究通过医院伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集** 记录所有研究对象的性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(BMI)、血压、吸烟史等一般资料以及空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)和血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)]等实验室指标。

**1.2.2 血清中CMKLR1水平检测** 抽取晨起肘静脉血6mL,1500r/min离心15min,留取血清,采用酶联免疫吸

附(ELISA)法检测血清中CMKLR1水平,试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,所有操作均按试剂盒说明完成。

统计学分析:使用SPSS 21.0统计软件分析数据。计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析和LSD-t检验。计数资料采用率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。相关性分析采用Pearson相关分析法。DR影响因素的多因素分析采用二分类Logistic回归分析。P<0.05表示差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 四组研究对象的一般资料** 四组研究对象性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压、吸烟情况、血清TC水平差异均无统计学意义(P>0.05)。PDR组患者糖尿病病程长于NPDR组和NDR组,且NPDR组长于NDR组,差异均有统计学意义(P<0.05)。PDR组、NPDR组、NDR组患者FPG和血清TG水平均高于C组,而血清HDL-C水平均低于C组,差异均有统计学意义(P<0.05),PDR组、NPDR组患者血清LDL-C水平高于NDR组和C组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表1。

**2.2 四组研究对象血清中CMKLR1水平** PDR组、NPDR组、NDR组、C组受检者血清中CMKLR1水平分别为65.12±8.40、52.90±3.95、41.60±5.96、32.14±5.37 $\mu$ g/L,差异有统计学意义(F=233.009,P<0.001),PDR组血清中CMKLR1水平高于NPDR组、NDR组和C组,且NPDR组高于NDR组和C组,NDR组高于C组,差异均有统计学意义(P<0.05)。

### 2.3 DR患者血清中CMKLR1水平与其它指标的相关性

Pearson相关分析结果显示,DR患者血清中CMKLR1水平与糖尿病病程、HbA1c、LDL-C水平呈正相关(r=0.374、0.248、0.304,均P<0.05),而与年龄、BMI、收缩压、舒张压、FPG、TC、TG、HDL-C水平无相关性(r=-0.014、0.051、-0.077、0.045、0.079、-0.016、0.061、-0.143,P=0.873、0.550、0.364、0.599、0.355、0.852、0.476、0.091)。

**2.4 DR影响因素的多因素分析** 以是否有DR为因变量,以性别、年龄、BMI、血压、吸烟、糖尿病病程、FPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HDL-C为自变量进行二分类Logistic回归分析,选入方程内变量的方法采用全变量模

表2 DR影响因素的二分类 Logistic 回归分析

指标	B	SE	Wald	P	OR(95%CI)
性别	-1.345	1.174	1.313	0.252	0.260(0.026~2.600)
年龄	0.019	0.066	0.082	0.775	1.019(0.896~1.159)
BMI	0.062	0.130	0.225	0.636	1.063(0.824~1.372)
收缩压	0.046	0.057	0.652	0.858	1.008(0.926~1.097)
舒张压	0.046	0.057	0.652	0.419	1.047(0.937~1.169)
吸烟	-0.743	1.486	0.250	0.617	0.476(0.026~8.758)
糖尿病病程	0.466	0.176	6.989	0.008	1.594(1.128~2.252)
FPG	-0.373	0.814	0.210	0.647	0.689(0.140~3.396)
HbA1c	-0.058	0.529	0.012	0.912	0.943(0.335~2.659)
TC	-0.343	0.378	0.824	0.364	0.709(0.338~1.489)
TG	0.875	0.651	1.809	0.179	2.400(0.670~8.593)
LDL-C	0.323	0.523	0.383	0.536	1.382(0.496~3.847)
HDL-C	-0.478	0.741	0.416	0.519	0.620(0.145~2.649)
CMKLR1	0.604	0.174	12.054	0.001	1.830(1.301~2.573)

型,以  $P < 0.05$  为选入变量的标准,以  $P > 0.10$  为剔除变量的标准。结果显示,糖尿病病程和血清 CMKLR1 水平是 DR 发生的危险因素 ( $OR = 1.594, 1.830$ , 均  $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 3 讨论

糖尿病作为主要代谢性疾病,发病率不断升高<sup>[6]</sup>,已成为威胁我国人群健康的重大公共卫生问题。由于患者存在血糖代谢异常,长期存在的高血糖状态可引起微血管结构及功能改变,导致微循环障碍和血管新生,从而引发 DR<sup>[7]</sup>。多项研究表明,脂质代谢紊乱在 DR 发病中发挥重要作用<sup>[8-10]</sup>。本研究结果显示,PDR 组、NPDR 组和 NDR 组患者 FPG 和血清 TG 水平高于 C 组,而血清 HDL-C 水平低于 C 组,PDR 组和 NPDR 组患者血清 LDL-C 水平高于 NDR 组和 C 组,且 PDR 组患者糖尿病病程长于 NPDR 组和 NDR 组,NPDR 组长于 NDR 组,说明脂质代谢异常参与了 DR 发病过程,且其病程进展与糖尿病病程长短有关。

CMKLR1 是新近发现的脂肪因子 Chemerin 的内源性配体,在与配体结合后,可促进细胞内钙离子释放,通过调控 ERK1 和核转录因子 (NF- $\kappa$ B) 等信号通路而在炎症反应、代谢性疾病、心血管疾病等多种疾病发病中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。有研究指出,DR 患者血清中 Chemerin 水平升高<sup>[12]</sup>。动物实验表明,沉默 CMKLR1 可抑制小鼠血管平滑肌细胞增殖<sup>[13]</sup>。亦有研究指出,有氧运动和/或饮食控制可通过影响糖尿病大鼠肝 Chemerin 和 CMKLR1 蛋白表达而影响糖脂代谢<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,PDR 组患者血清中 CMKLR1 水平高于 NPDR 组、NDR 组和 C 组,且 NPDR 组高于 NDR 组和 C 组,NDR 组高于 C 组,说明 CMKLR1 在 DR 患者血清中升高,且与 DR 病程进展有关。

Pearson 相关分析结果显示,DR 患者血清中 CMKLR1 水平与糖尿病病程、HbA1c 和血清 LDL-C 水平呈正相关,说明 DR 患者血清中 CMKLR1 水平与糖尿病病程及糖脂代谢异常有关,且是一种正效应。Logistic 多元回归分析结果进一步显示,糖尿病病程和血清 CMKLR1 水平是 DR 的危险因素,说明 T2DM 患者血清中 CMKLR1 水平是影响 DR 发生的重要危险因素。

综上所述,DR 患者血清中 CMKLR1 水平升高,且与病情进展有关,是影响 DR 发生、进展的重要危险因素,有望为 DR 临床防治提供新的靶点。但鉴于本研究是单中心、小样本研究,尚需进一步开展多中心、大样本、前瞻性研究予以证实,同时,CMKLR1 具体作用机制尚待进一步研究明确。

### 参考文献

- Zhang G, Chen H, Chen W, *et al.* Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in China: a multi-hospital-based cross-sectional study. *Br J Ophthalmol* 2017;101(12):1591-1595
- Hammer SS, Busik JV. The role of dyslipidemia in diabetic retinopathy. *Vision Res* 2017;139(10):228-236
- 覃彦平.人趋化因子受体 1 及其与某些疾病的关系.基础医学与临床 2014;34(10):1446-1449
- Perumalsamy S, Aqilah Mohd Zin NA, Widodo RT, *et al.* Chemokine like receptor-1 (CMKLR-1) receptor: A potential therapeutic target in management of Chemerin induced type 2 diabetes mellitus and cancer. *Curr Pharm Des* 2017;23(25):3689-3698
- Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, *et al.* Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(9):1677-1682
- 张牡丹,唐迅,靳丹瑶,等.中国成年人糖尿病患病率 Meta 分析.中华流行病学杂志 2018;39(6):852-857
- 徐芳.2 型糖尿病视网膜病变患者血清氧化水平与炎症因子的关系及其临床意义.国际眼科杂志 2018;18(2):309-312
- 郭冉阳.血脂代谢及视网膜中央动脉血流动力学与糖尿病视网膜病变的相关性研究.海南医学院学报 2016;22(18):2185-2187
- Modjtahedi BS, Bose N, Papakostas TD, *et al.* Lipids and diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 2016;31(1-2):10-18
- 桂玉敏,李双.DR 患者血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白含量测定的临床意义.眼科新进展 2016;36(1):38-41,46
- Peng L, Yu Y, Liu J, *et al.* The chemerin receptor CMKLR1 is a functional receptor for amyloid- $\beta$  peptide. *J Alzheimers Dis* 2015;43(1):227-242
- 杨摇靖,聂摇鹏,杭春玖.血清 Chemerin 在糖尿病视网膜病变患者中的表达及临床意义.国际眼科杂志 2015;15(10):1717-1719
- 刘华东,熊玮,刘启云,等.沉默人趋化因子受体 1 基因对小鼠血管平滑肌细胞增殖的作用.医学研究杂志 2016;45(4):76-79
- 林小晶,杨宏芳,王晓慧.有氧运动与饮食控制对 2 型糖尿病大鼠肝 chemerin 及其受体 CMKLR1 的影响.中国应用生理学杂志 2017;33(5):426-430