

# MMP-9 与糖尿病视网膜膜病变患者血清中果糖胺的关联性

王冲<sup>1</sup>, 王艳丽<sup>2</sup>, 蔡安季<sup>2</sup>, 任亚琳<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(518600)中国广东省深圳市南山区妇幼保健院眼科;<sup>2</sup>(518600)中国广东省深圳市,广东医学院附属南山医院眼科

作者简介:王冲,男,硕士,主治医师。

通讯作者:王冲.kingchong008@163.com

收稿日期:2014-01-17 修回日期:2014-04-14

## Study of the relationship of MMP-9 and serum fructosamine levels in diabetic retinopathy patients

Chong Wang<sup>1</sup>, Yan-Li Wang<sup>2</sup>, An-Ji Cai<sup>2</sup>, Ya-Lin Ren<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nanshan Maternity&Child Healthcare Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518600, Guangdong Province, China;<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Guangdong Medical School Affiliated Nanshan Hospital, Shenzhen 518600, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Chong Wang. Nanshan Maternity&Child Healthcare Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518600, Guangdong Province, China. kingchong008@163.com

Received:2014-01-17 Accepted:2014-04-14

### Abstract

• **AIM:** To explore the relationship of MMP-9 and serum fructosamine levels and further illustrate the role of the development in diabetic retinopathy patients.

• **METHODS:** Serum MMP-9 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assays in 30 health controls and 30 diabetic retinopathy patients, the relationship of MMP-9 and serum fructosamine levels were analyzed.

• **RESULTS:** Compared with healthy controls. The expression levels of MMP-9 in diabetic retinopathy patients were significantly increased [(8.14±2.28pmol/L), vs (2.47±1.41pmol/L)], MMP-9 were positive correlation with fructosamine ( $r=0.94$ ,  $P<0.05$ ).

• **CONCLUSION:** The occurrence and progress of diabetic retinopathy might be closely related to the expression level of MMP-9, and the abnormal expression of MMP-9 in patients' serum might be associated with the secretion of fructosamine.

• **KEYWORDS:** MMP-9; diabetic retinopathy; fructosamine

**Citation:** Wang C, Wang YL, Cai AJ, et al. Study of the relationship of MMP-9 and serum fructosamine levels in diabetic retinopathy patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(5): 950-951

### 摘要

**目的:**探讨糖尿病视网膜膜病变患者血清中 MMP-9 的表达水平与血清果糖胺 (Fructosamine, FRU) 相关性,进一步明确 MMP-9 在糖尿病视网膜膜病变中的作用。

**方法:**选择 30 例糖尿病视网膜膜病变患者和 30 例健康体检者,检测血清中的果糖胺,并运用酶联免疫吸附试验检测血清 MMP-9 表达水平。

**结果:**与健康对照组(2.47±1.41pmol/L)比较,糖尿病视网膜膜病变患者血清中 MMP-9 的表达水平(8.14±2.28pmol/L)明显升高( $P<0.05$ );MMP-9 水平与血清中的果糖胺表达水平呈现正相关( $r=0.94$ ,  $P<0.05$ )。

**结论:**糖尿病视网膜膜病变的发生与发展可能与 MMP-9 表达水平密切相关,MMP-9 在糖尿病视网膜膜病患者血清中的异常表达可能与果糖胺的分泌相关。

**关键词:**MMP-9;糖尿病视网膜膜病变;果糖胺

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.05.51

**引用:**王冲,王艳丽,蔡安季,等. MMP-9 与糖尿病视网膜膜病变患者血清中果糖胺的关联性. 国际眼科杂志 2014;14(5): 950-951

### 0 引言

随着生活水平的提高和人口老龄化的趋势,我国糖尿病的发病人数越来越多。研究报道,糖尿病视网膜膜病变(diabetic retinopathy, DR)在我国糖尿病并发症中的比率达 47%,是导致失明的主要原因。研究预测,2030 年全世界将有超过 439,000,000 人受到糖尿病的困扰,因此,有效的治疗糖尿病视网膜膜病变是降低视力丧失风险的关键<sup>[1]</sup>。DR 的发病机制复杂,最近的研究表明基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)在糖尿病视网膜膜病变发展的早期阶段,基质金属蛋白酶可以调节各种细胞功能,包括细胞凋亡和血管生成,尤其是 MMP-9 在糖尿病视网膜膜病变发展中具有重要的作用<sup>[2]</sup>。血清果糖胺(Fructosamine, FRU),又称糖化血清白蛋白,是一种葡萄糖与白蛋白以非酶促反应产生的衍生物。是一个重要的血糖监测指标。本研究通过检测糖尿病视网膜膜病变患者血清 MMP-9 表达水平,探讨其与糖尿病视网膜膜病变患者血清中的 FRU 关联性,为有效治疗糖尿病视网膜膜病变提供理论依据。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 参照 1999 年世界卫生组织对糖尿病的诊断标准及分型,收集 2011-01/2012-10 明确诊断为糖尿病视网膜膜病变患者 30 例,男 19 例,女 11 例,平均年龄 53.2±4.1 岁,健康对照组为我院健康体检患者 30 例,男 20 例,

女 10 例,平均年龄  $50.8 \pm 7.1$  岁,经口服葡萄糖耐量试验证实排除糖尿病,行眼底镜检查未发现内眼疾病,所有研究对象均无急、慢性感染、自身免疫性疾病和甲状腺等内分泌代谢疾病等。主要仪器和试剂:美国 DYNEX 酶标仪、日立 7600 生化分析仪、MMP-9 的 ELISA 检测试剂盒为 R&D 公司产品。

**1.2 方法** 空腹采集静脉血 5mL,分离血清,FRU 运用日立 7600 检测,MMP-9 检测运用 ELISA 双抗体夹心法检测,严格按照说明书操作。

统计学分析:应用 SPSS 13.0 统计软件,所有结果以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验。对 MMP-9 与 FRU 关联分析采用直线相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

糖尿病视网膜病变患者和健康对照组的 MMP-9 和 FRU 的表达水平见表 1。在 DR 组,血清 MMP-9 水平与果胺呈现明显正相关( $r=0.94, P < 0.05$ )。

## 3 讨论

糖尿病是一种常见的内分泌代谢病,可影响全身各个器官,主要是微血管的并发症,其中视网膜病变是失明的最重要原因。多种因素影响微血管并发症的易感性,包括血糖控制差,疾病病程,高血压,高脂血症和吸烟状况。但是,并不是所有有风险的患者都会发生微血管并发症,而且某些患者会比其他患者花更多的时间发生微血管并发症。因此,一定有其他因素参与微血管并发症。细胞外基质异常参与糖尿病并发症。这其中部分依赖基质金属蛋白酶(MMPs),其许多亚型有降解细胞外基质和控制组织重建的作用。有研究证实 MMP-1 和 MMP-9 调节异常导致 1 型糖尿病微血管病变的发生。MMP-9 是一种蛋白水解酶,可对血管基底膜和细胞外基质成分进行降解。但其在 DR 患者发病中的作用研究,目前尚存在一些分歧。早期研究已证实,FRU 的临床检测具有准确地反映短期血糖变化与相对应的白蛋白半衰期的优点,它不受血红蛋白变异或其他可促进红细胞更新因素的影响,因此,对糖尿病视网膜病变的发生和发展具有重要的指导作用。

在本研究中,我们分析了 MMP-9 在 DR 患者血清中的表达水平,结果显示,与健康对照组比较,MMP-9 在 DR 组患者血清的表达明显升高,这可能证实了 MMP-9 在 DR 患者的发病中的作用,国外有许多学者提出,针对 MMP-9,运用 MMP-9 蛋白酶抑制剂,可以有效地抑制视

表 1 DR 组和健康对照组血清中的 MMP-9 和 FRU 的表达水平  $\bar{x} \pm s$

组别	<i>n</i>	MMP-9 (pmol/L)	FRU ( $\mu$ mol/L)
健康对照组	30	$2.47 \pm 1.41$	$106.88 \pm 23.9$
DR 组	30	$8.14 \pm 2.28^a$	$480.2 \pm 39.7^a$

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 健康对照组。

网膜细胞的凋亡和防止视网膜组织的病变。这一结果与 Kowluru<sup>[3]</sup>报道结果一致。同时我们又分析了 DR 患者血清中的 MMP-9 与 FRU 的相关性,结果证实了 MMP-9 与 FRU 呈现明显的正相关,由于 FRU 是血清中的蛋白质与葡萄糖非酶糖化过程中形成的高分子酮胺结构类似 FRU 的物质,它的浓度与血糖水平成正相关,并相对保持稳定。它的测定却不受血糖的影响,是了解血糖平均水平的一个重要指标。由于 DR 患者的 FRU 水平的升高,机体内的血糖水平没有得到效控制,从而形成一个高血糖的内环境,早期的研究报道,在糖尿病视网膜病变形成时,高血糖可诱导 MMP-9 活化,加速视网膜毛细血管细胞的凋亡,从而导致视网膜新生血管和纤维化的过程<sup>[4,5]</sup>。因此,我们推测,MMP-9 在糖尿病视网膜病患者血清中的异常表达可能与 FRU 的分泌相关。

MMP-9 在 DR 血清中的异常表达可能与其发病机制密切相关,针对 MMP-9 作为治疗 DR 患者的一个重要的靶向蛋白以及 FRU 如何调控 MMP-9 的表达,尚需进一步研究。

## 参考文献

- Silva PS, Cavallerano JD, Aiello LM, et al. Telemedicine and diabetic retinopathy moving beyond retinal screening. *Arch Ophthalmol* 2011; 129(2):236-242
- Kowluru RA, Zhong Q, Santos JM. Matrix metalloproteinase in diabetic retinopathy potential role of MMP-9. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21(6):797-805
- Kowluru RA. Role of matrix metalloproteinase-9 in the development of diabetic retinopathy and its regulation by H-Ras. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(8):4320-4326
- Gtebel SJ, Menieueci G, Mc Mire PG, et al. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in Alteration of the blood-retinal barrier. *Lab Invest* 2005; 85(5):597-607
- Ishizaki E, Takai S, Ueki M, et al. Correlation between angiotensin-converting enzyme, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteinase-9 in the vitreous of eyes with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(1):129-134