

SDF-1 β 和瘦素在 2 型糖尿病患者血中的变化及相关性

安美霞,许汉春,李雁,轩亚玲,王丽莉,曹艺

基金项目:广东省医学科学技术研究资助基金(No. WSTJJ-20091128410105196607141661);广东省科技计划资助项目;南方医科大学第三附属医院院长资助基金(No. B2011001)

作者单位:(510630)中国广东省广州市,南方医科大学第三附属医院眼科

作者简介:安美霞,博士,副主任医师,研究方向:眼表疾病、白内障、眼底病。

通讯作者:安美霞. anmeixia@163.com

收稿日期:2012-06-25 修回日期:2012-07-09

Changes and correlation of serum stromal cell-derived factor-1 β , leptin in patients with type 2 diabetes mellitus

Mei-Xia An, Han-Chun Xu, Yan Li, Ya-Ling Xuan, Li-Li Wang, Yi Cao

Foundation items: Guangdong Medical Science and Technology Foundation, China (No. WSTJJ20091128410105196607141661); Guangdong Science and Technology Plan Projects; Director Foundation of the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, China (No. B2011001)

Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Correspondence to: Mei-Xia An. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. anmeixia@163.com

Received:2012-06-25 Accepted:2012-07-09

Abstract

• **AIM:** To study the levels of serum stromal cell-derived factor-1 β (SDF-1 β) and leptin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

• **METHODS:** Twenty-eight cases with T2DM were divided into two groups, diabetic retinopathy (DR, 14 cases), and no diabetic retinopathy (NDR, 14 cases). A total of 14 healthy subjects were enrolled as normal control group (NC). The levels of serum SDF-1 β and leptin were measured by Enzyme-linked Immune sorbent Assay (ELISA).

• **RESULTS:** The levels of serum SDF-1 β and leptin were decreased by degrees from NC to NDR, DR groups. Compared with NC group, level of SDF-1 β was lower ($P=$

0.011). There was positive correlation between the level of SDF-1 β and leptin ($r=0.524, P<0.001$).

• **CONCLUSION:** The levels of serum SDF-1 β in T2DM patients with DR are decreased and they likely contribute to diabetic complications such as diabetic retinopathy by passing into peripheral organization. Further study is necessary to the role of Leptin.

• **KEYWORDS:** diabetes mellitus; stromal cell-derived factor-1 β ; leptin

Citation: An MX, Xu HC, Li Y, et al. Changes and correlation of serum stromal cell-derived factor-1 β , leptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(8):1540-1542

摘要

目的:探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清中基质细胞衍生因子-1 β (SDF-1 β)和瘦素(leptin)的变化及意义。

方法:用酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immune sorbent assay, ELISA)测定 28 例 T2DM 患者和 14 例健康对照者血清中 SDF-1 β 和瘦素的水平。糖尿病患者分单纯糖尿病组和血管病变组。

结果:SDF-1 β 和瘦素水平在对照组、单纯糖尿病组、血管病变组中依次下降,但除血管病变组中 SDF-1 β 水平与正常对照组差异有显著性外,其余各组间皆无统计学差异;血中 SDF-1 β 水平与瘦素呈正相关($r_s=0.524, P<0.01$)。

结论:T2DM 患者血中 SDF-1 β 的水平下降,可能通过进入周围组织促进血管病变的产生和发展,可作为临床治疗调整的靶点之一。而瘦素的作用需进一步研究。

关键词:糖尿病;基质细胞衍生因子-1 β ;瘦素

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.08.34

引用:安美霞,许汉春,李雁,等. SDF-1 β 和瘦素在 2 型糖尿病患者血中的变化及相关性. 国际眼科杂志 2012;12(8):1540-1542

0 引言

糖尿病视网膜病变、新生血管性青光眼等是糖尿病这一全身代谢性疾病的眼局部严重并发症,微循环障碍导致眼部新生血管形成是出现严重视力障碍甚至失明的重要病理机制,如何控制眼部新生血管的产生一直是研究的重点。目前眼部并发症(糖尿病视网膜病变、新生血管性青光眼等)的治疗主要是局部药物和手术处理,但眼局部的病变离不开全身血液变化这一大环境,了解血液中有关新生血管形成物质的变化并观察其与眼部新生血管形成及

病变的关系对预防眼部新生血管形成的并发症及作为治疗靶点都有重要的意义。有研究表明,基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 和瘦素 (leptin) 可能参与新生血管的形成^[1,2],为此我们检测了不同阶段 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者外周血中 SDF-1 β 和瘦素水平的变化及相关性。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2011-10/2012-04 我院住院或门诊 T2DM 患者 28 例,年龄 40~76 (平均 50.21 \pm 6.42) 岁。糖尿病患者按有无血管并发症分为单纯糖尿病组 (B 组) 和血管病变组 (C 组),各 14 例。血管病变组:糖尿病视网膜病变,采用眼底镜和 FFA 检查,包括非增生性 (nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR) 和增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR)。同期我院体检中心健康者 14 名作为对照组 (A 组),均除外高血压病、糖尿病和高血脂,其年龄和性别与糖尿病组相匹配。所有对象均除外血液疾病、手术、感染、外伤等情况。

1.2 方法 采集空腹血 2mL,肝素抗凝,取离心后血清冻存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱内待测。酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immune sorbent assay, ELISA):取冻存血清 ELISA 法检测 SDF-1 β 和瘦素,两种试剂盒购于由上海瑞奇生物工程有限公司,操作过程严格按照试剂说明书进行:(1) 按要求稀释标准品。(2) 将不同浓度的标准品及各样本依次加入各孔,然后进行温育、洗涤、加酶及显色。加入终止液终止后,空白孔调零,450nm 波长测各孔的吸光度。

统计学分析:统计分析采用 SPSS 18.0 进行,定量资料采用中位数和四分位数间距进行表示,采用 Kruskal-Wallis 秩和检验比较不同组间的差异,并进行两两比较,采用 Spearman 秩相关进行相关分析, $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 各组患者血清中 SDF-1 β 水平 检测结果显示:SDF-1 β 水平在对照组、单纯糖尿病组、血管病变组中依次下降,但除血管病变组中 SDF-1 β 水平与正常对照组差异有显著性外 ($P=0.011$),其余各组间无统计学差异 (表 1)。

2.2 各组患者血清中瘦素水平 检测结果显示:瘦素水平在对照组、单纯糖尿病组、血管病变组中依次下降,但各组间比较未见统计学差异 (表 2)。

2.3 各组血清中 SDF-1 β 水平和瘦素水平的相关性 统计分析 SDF-1 β 和瘦素的表达水平数据的相关性,两组数据存在相关关系 ($r_s=0.524, P<0.01$)。

3 讨论

随着现代社会的发展,糖尿病发病率逐年增加,对其并发症的防治也显得尤为重要,其中糖尿病性视网膜病变、新生血管性青光眼等常导致视力的严重损伤甚至不可逆的视力丧失,是目前眼科研究的重点、难点,有关其发病机制目前尚未完全清楚。近年来,虽然激光、手术治疗等可在一定程度上缓解或阻止新生血管的发生、发展,但是均有不可避免地损害健康组织的风险性,且不同程度地存在疗效欠佳、代价昂贵及复发的弊病。针对眼部新生血管

表 1 各组患者血清中 SDF-1 β 水平 ng/L

组别	平均秩次	中位数	四分位数间距
A	29.11	1073.00	2393.50
B	18.21	430.50	258.25
C	17.18	453.50	296.75

表 2 各组患者血清中瘦素水平 ng/L

组别	平均秩次	中位数	四分位数间距
A	26.64	1.89	7.20
B	19.86	1.47	0.78
C	18.00	1.47	0.55

性疾病的治疗较为困难,尤其是药物治疗较少,因此进一步明确其发病机制及寻求特异及有效的药物一直是广大眼科医师孜孜以求的目标。对其临床情况的变化进行预测并进行有目的、有针对性的干预治疗是目前的研究方向。既往多认为眼部新生血管是局部内皮细胞增生、迁移、重塑而形成,近年随着对循环中的造血干细胞研究的深入,逐渐发现造血干细胞可以演变为血管内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs),然后在各种细胞因子和趋化因子 (如 SDF-1、黏附分子等) 作用下,在缺血缺氧组织中形成新生血管。本研究的目的在于检测血中 SDF-1 和瘦素水平的变化、二者的相关性以及与糖尿病性视网膜病变的关系,以找出视网膜病变出现及发展的可以简单检测的预警信号,为其视网膜病变的防治提供理论基础和新的治疗靶点。

SDF-1 是新近发现的具有趋化活性的细胞因子, SDF-1 属于内分泌型 CXC 趋化蛋白超家族,包括两种同分异构体: SDF-1 α 和 SDF-1 β 。CXCR4 是 SDF-1 唯一的受体,在 EPCs 表面呈高度表达^[3]。SDF-1 与其特异性受体 CXCR4 构成的 SDF-1/CXCR4 轴具有广泛的生物学活性, SDF-1 诱导人眼部血管内皮细胞增加血管细胞黏附分子的表达,后者可减少细胞表达紧密连接蛋白,使造血干细胞和内皮祖细胞随着 SDF-1 的浓度增加而聚集,参与新生血管的形成^[4]。而且通过上调血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达,进而协同形成眼部新生血管^[5]。SDF-1 通过与 CXCR4 结合,促进 EPCs 发生迁移、增殖、归巢并抑制 EPCs 的凋亡^[6]。本研究预实验显示, T2DM 患者外周血中 SDF-1 β 比 SDF-1 α 与糖尿病视网膜病变关系更密切,故本研究主要检测 SDF-1 β 的变化并观察其与糖尿病视网膜病变的关系,结果显示:单纯糖尿病患者外周血中 SDF-1 β 的水平已下降,血管病变组下降更明显,糖尿病血管病变组患者血清中 SDF-1 β 显著低于正常对照组 ($P<0.05$)。有研究显示:糖尿病患者玻璃体内 SDF-1 浓度与病情严重程度明显相关^[7,8]。动物模型实验发现,玻璃体腔内注射外源性的 SDF-1 能明显地促进视网膜新生血管生成^[7]。本研究显示糖尿病患者外周血中 SDF-1 β 降低,合并血管病变者更明显,推测其可能通过进入周围组织促进微血管病变的进展。提示临床上需调整血液循环中 SDF-1 β 浓度水平并阻止其

进入周围易出现微循环障碍的组织,可预防像糖尿病性视网膜病变这类并发症的发生。瘦素是肥胖基因(ob基因)的编码产物。该基因编码的蛋白产物是由脂肪组织分泌的一种相对分子质量为 16×10^3 、含167个氨基酸的激素。它在血液中游离或与瘦素结合蛋白结合后,到达中枢和外周,与瘦素受体结合而发挥多种生物学效应,其中促进新生血管形成的作用日益受到人们的关注^[9]。糖尿病、高血压患者身体组织中的微循环发生障碍,脂肪组织微循环的障碍可能导致血瘦素分泌的增加;血液中的瘦素与血-脑屏障的血管内皮细胞特异性受体结合从而使之通过血-脑屏障,到达其作用位点视网膜组织,可能最终在缺血性视网膜病变的发生发展中发挥重要甚至关键作用。为此我们研究了T2DM患者外周血中瘦素水平的变化及与SDF-1 β 的相关性,虽然结果数值显示:与正常对照组相比,血清中瘦素在单纯糖尿病组和血管病变组已下降,但各组之间无统计学意义;血清中SDF-1 β 与瘦素呈正相关($r_s = 0.524, P < 0.01$),说明二者有密切的相关性。下一步需进行更细致的划分和分组,再将其它更多的因素考虑进去,以便得出更加精确的结果,特别是希望在荧光造影显示视网膜缺血已经出现尚未导致新生血管形成期,找出缺血性视网膜病变发展的可以简单检测的预警信号,为缺血性视网膜病变的防治提供理论基础和新的治疗靶点。单纯治疗眼等局部病变不能从根本上阻止病变的发展。临床除降血糖外,可能还需从全身血液循环等大环境对这些治疗靶点进行调整,才能从根本上对血管并发症进行控制,这也可能部分解释了临床上一些糖尿病患者血糖控制

良好,但仍然会出现血管并发症的现象。

参考文献

- 1 Abu El-Asrar AM, Struyf S, Kangave D, et al. Chemokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. *Eur Cytokine Netw* 2006;17(3):155-165
- 2 Gariano RF, Nath AK, D'Amico DJ, et al. Elevation of vitreous leptin in diabetic retinopathy and retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(11):3576-3581
- 3 Hristov M, Weber C. Progenitor cell trafficking in the vascular wall. *J Thromb Haemost* 2009; 7(Suppl)1:31-34
- 4 Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 2004;95(4):343-353
- 5 Neuhaus T, Stier S, Totzke G, et al. Stromal cell-derived factor-1 alpha(SDF-1alpha) induces gene-expression of early growth response-1(Egr-1) and VEGF in human arterial endothelial cells and enhances VEGF induced cell proliferation. *Cell Prolif* 2003;36(2):75-86
- 6 Jin DK, Shido K, Kopp HG, et al. Cytokine-mediated deployment of SDF-1 induces revascularization through recruitment of CXCR4+ hemangiocytes. *Nat Med* 2006; 12(5):557-567
- 7 Butler JM, Guthrie SM, Koc M, et al. SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *J Clin Invest* 2005;115(1):86-93
- 8 丁纯. 糖尿病视网膜病变玻璃体中CTGF, SDF-1的质量浓度测定. *国际眼科杂志* 2010;10(7):1314-1315
- 9 Suganami E, Takagi H, Ohashi H, et al. Leptin stimulates ischemia-induced retinal neovascularization: possible role of vascular endothelial growth factor expressed in retinal endothelial cells. *Diabetes* 2004;53(9):2443-2448