

# 血清 Chemerin 在糖尿病视网膜病变患者中的表达及临床意义

杨靖<sup>1</sup>, 聂鹏<sup>2</sup>, 杭春玖<sup>1</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(225001)中国江苏省扬州市第一人民医院眼科;  
<sup>2</sup>(250101)中国山东省济南市,济南钢铁集团有限公司总医院  
作者简介:杨靖,女,副主任医师,研究方向:糖尿病视网膜  
病变。

通讯作者:杭春玖,男,主任医师,主任,研究方向:糖尿病视网  
膜病变. hangchunjiu@163.com

收稿日期:2015-05-08 修回日期:2015-09-07

## Expression of serum Chemerin in the diabetic retinopathy patients and its clinical implication

Jing Yang<sup>1</sup>, Peng Nie<sup>2</sup>, Chun-Jiu Hang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Yangzhou No. 1 People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China; <sup>2</sup>General Hospital of Jinan Steel Group Co., Ltd., Jinan 250101, Shandong Province, China

**Correspondence to:** Chun-Jiu Hang. Department of Ophthalmology, Yangzhou No. 1 People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. hangchunjiu@163.com

Received:2015-05-08 Accepted:2015-09-07

### Abstract

• **AIM:** To investigate the level changes of serum Chemerin in patients with diabetic retinopathy (DR) and explore its role in the development of DR.

• **METHODS:** A total of 90 diabetes patients from January 2012 to December 2013 were enrolled, including non-diabetic retinopathy (NDR,  $n=30$ ), simple diabetic retinopathy (SDR,  $n=30$ ), proliferative diabetic retinopathy (PDR,  $n=30$ ). Thirty healthy persons were included as normal control (NC). Chemerin level, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), adiponectin were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay. Clinical characters including BMI, underlying diseases, blood lipids *ect.* were collected.

• **RESULTS:** The serum levels of Chemerin in NC, NDR, SDR, and PDR group were  $12.35\pm 3.56$ ,  $26.50\pm 5.34$ ,  $34.67\pm 7.72$ ,  $40.97\pm 8.97\mu\text{g/L}$  respectively. The serum levels of Chemerin in SDR and PDR group were significantly higher than those in NC and NDR group ( $P<0.01$ ). Serum levels of Chemerin positively correlated with TNF- $\alpha$  ( $r=0.8746$ ,  $P<0.01$ ) and negatively correlated with adiponectin ( $r=-0.7418$ ,  $P<0.01$ ). The results of Logistic regression analysis showed that Chemerin was an independent risk factor for DR ( $OR=8.458$ , 95%  $CI: 1.611\sim 44.410$ ,  $P=0.012$ ).

44.410,  $P=0.012$ ).

• **CONCLUSION:** The results show that serum Chemerin level is significantly elevated in DR patients, and Chemerin may be involved in the development of DR.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; Chemerin; diabetes mellitus

**Citation:** Yang J, Nie P, Hang CJ. Expression of serum Chemerin in the diabetic retinopathy patients and its clinical implication. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(10):1717-1719

### 摘要

**目的:**观察糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者血清 Chemerin 水平变化,探讨其在 DR 发生发展过程中的作用。

**方法:**采用临床病例对照研究,以 2012-01/2013-12 期间就诊的 90 例糖尿病患者为研究对象,分为糖尿病无视网膜病变(no diabetic retinopathy, NDR)组、单纯型糖尿病视网膜病变(simple diabetic retinopathy, SDR)组和增殖型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)组三组,以健康志愿者(normal controls, NC)为对照组,采用双抗体夹心法酶联免疫吸附法检测患者血清中 Chemerin 水平,同时检测 TNF- $\alpha$ 、脂联素等炎症因子水平,收集患者体重指数、血脂、基础疾病等临床资料。

**结果:**NC 组、NDR 组、SDR 组和 PDR 组患者血清 Chemerin 依次为  $12.35\pm 3.56$ ,  $26.50\pm 5.34$ ,  $34.67\pm 7.72$ ,  $40.97\pm 8.97\mu\text{g/L}$ , SDR 组、PDR 血清 Chemerin 水平明显高于 NC 组和 NDR 组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),血清 Chemerin 水平与 TNF- $\alpha$  正相关( $r=0.8746$ ,  $P<0.01$ ),与脂联素负相关( $r=-0.7418$ ,  $P<0.01$ )。Logistic 多元回归分析结果显示,Chemerin 为 DR 独立危险因素之一( $OR=8.458$ , 95%  $CI: 1.611\sim 44.410$ ,  $P=0.012$ )。

**结论:**DR 患者血清中 Chemerin 水平升高,其可能参与了 DR 的发生发展过程。

**关键词:**糖尿病视网膜病变;Chemerin;糖尿病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.10.10

**引用:**杨靖,聂鹏,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

### 0 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种常见的、复杂的全身性代谢性疾病,可引起心血管、肾脏、眼底等并发症,严重影响患者的预后及生活质量。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病比较常见的并发症之一,发病机制复杂,至今尚未阐明。多项研究表明,视

表1 各组一般资料及实验室指标的比较

组别	例数 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
NC组	30(16/14)	56.07±9.65	24.4±3.36	5.12±0.28	5.23±0.27	1.58±0.68	5.37±1.76	1.86±0.92	2.15±0.60
NDR组	30(17/13)	58.25±10.48	25.6±5.82	7.82±1.78 <sup>a</sup>	8.06±1.22 <sup>a</sup>	1.86±0.92 <sup>a</sup>	5.53±1.33	2.48±0.84 <sup>a</sup>	2.08±0.68
SDR组	30(15/15)	60.28±12.65	26.1±4.54	8.92±1.69 <sup>a,c</sup>	9.42±1.58 <sup>a,c</sup>	2.04±0.76 <sup>a,c</sup>	5.48±1.25	3.27±1.06 <sup>a,c</sup>	1.93±0.81
PDR组	30(14/16)	61.46±13.65	25.4±6.06	10.12±2.60 <sup>a,c</sup>	10.25±1.83 <sup>a,c</sup>	1.97±0.86 <sup>a,c</sup>	5.16±1.28	3.44±1.18 <sup>a,c</sup>	1.86±0.56 <sup>a,c</sup>

注: NC:正常对照;NDR:糖尿病无视网膜病变;SDR:单纯型糖尿病视网膜病变;PDR:增殖型糖尿病视网膜病变;BMI:体重指数;FPG:空腹血糖;HbA1c:糖化血红蛋白;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白;HDL-C:高密度脂蛋白。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs NC组;<sup>c</sup>*P*<0.05 vs NDR组。

网膜自身炎症在糖尿病视网膜病变的发生发展过程中起着重要作用,炎症因子 TNF- $\alpha$ 、脂联素等在患者血清、房水中水平发生变化且互相作用,进而影响了 DR 的疾病进程<sup>[1-5]</sup>。Chemerin 是最新发现的脂肪细胞因子,与 TNF- $\alpha$ 、脂联素、IL-6 等炎症因子相互作用,参与全身的炎症状态水平<sup>[6-7]</sup>,其是否参与 DR 的发病过程,报道较少,鉴于此,我们收集并检测了不同状态下的 DM 患者血清 Chemerin 水平,从而探讨 Chemerin 在 DR 中的潜在作用及临床意义。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 2012-01/2013-12 于扬州市第一人民医院就诊的 2 型 DM 患者 90 例(其中糖尿病视网膜病变 60 例,糖尿病无视网膜病变 30 例)被纳入研究。2 型 DM 诊断标准参考中国 2 型糖尿病防治指南(2010 版),其中男 46 例(其中糖尿病视网膜病变 29 例),女 44 例(其中糖尿病视网膜病变 31 例),年龄 39~78(平均 58±12.4)岁,病程 1mo~20a。根据眼底镜和眼底荧光血管造影检查结果将研究对象分为糖尿病无视网膜病变(no diabetic retinopathy, NDR)组、单纯型糖尿病视网膜病变(simple diabetic retinopathy, SDR)组和增殖型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)组 3 组,每组各 30 例。同时选取健康体检者 30 名为正常对照(normal controls, NC)组。所有研究对象均签署知情同意书。本课题研究符合医学伦理要求,通过伦理审查。

**1.2 方法** 常规收集受试者空腹静脉血 5mL,静置 30min 后,4000r/min 离心 8min,分离血清,-80℃冻存以待检测。采用 ELISA 试剂盒测定血清 Chemerin、TNF- $\alpha$ 、脂联素水平,实验操作严格按照试剂盒说明书步骤进行,应用 ATFA-400 酶标仪读取吸光度数值,根据标准品稀释浓度制作标准曲线,从标准曲线中得出上述指标含量。同时记录患者入院时身高、体质量、糖化血红蛋白、基础疾病等临床资料。

统计学分析:所有数据均应用 GraphPad Prism 5 及 SPSS 13.0 系统下进行统计学处理及数据图表制作。计量资料间采用 *t* 检验,计数资料间比较采用  $\chi^2$  检验。行多元 Logistic 回归分析(一步法;Enter)确定疾病独立危险因素,使用 Pearson 积差相关性分析探讨 Chemerin 与 TNF- $\alpha$ 、脂联素之间的相关密切程度,多个样本间均数的比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 一般资料及实验室指标** 四组患者性别差异无统计学意义( $\chi^2=0.667, P>0.05$ )。与 NC 相比,DM 组(NDR、SDR、PDR 组)患者糖化血红蛋白等临床资料符合 2 型糖尿病特点,即体重指数(BMI)偏重,高血糖及血脂紊乱等(表 1)。

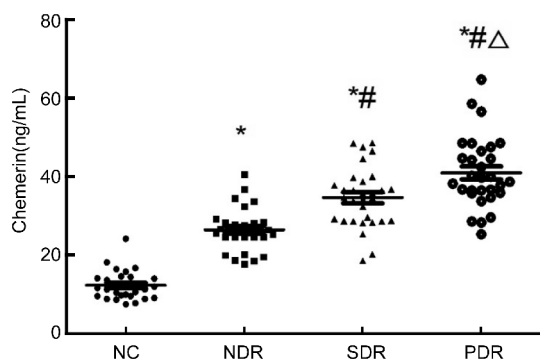


图1 各组血清 Chemerin 水平变化 \**P*<0.05 vs NC 组;#*P*<0.05 vs NDR 组;Δ*P*<0.05 vs SDR 组。

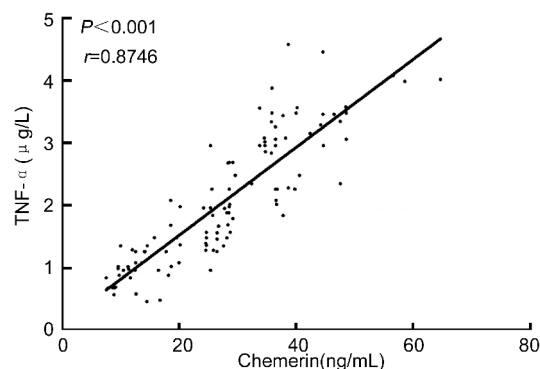


图2 血清 Chemerin 水平与 TNF- $\alpha$  水平相关散点图。

**2.2 Chemerin 水平变化** NC 组、NDR 组、SDR 组和 PDR 组患者血清 Chemerin 依次为 12.35±3.56、26.50±5.34、34.67±7.72、40.97±8.97 $\mu$ g/L,差异具有统计学意义( $F=22.84, P<0.01$ )。血清 Chemerin 水平在 DM 患者中显著增高,相较于 NC 组,差异有统计学意义(*P*<0.05),SDR、PDR 组显著高于 NDR 组,差异有统计学意义(*P*<0.05),同时,PDR 组 Chemerin 水平显著高于 SDR 组(*P*<0.05),见图 1。

**2.3 Chemerin 与 TNF- $\alpha$  和脂联素的关系** 结果显示,Chemerin 水平与 TNF- $\alpha$  呈正相关( $r=0.8746, P<0.01$ ,图 2),而与脂联素水平呈负相关( $r=-0.7418, P<0.01$ ,图 3)。

**2.4 Logistic 多元回归分析 DR 的危险因素** 以有无 DR 为因变量,以 Chemerin、TNF- $\alpha$ 、脂联素、HbA1c、LDL-C、肥胖(BMI $\geq$ 25)、高龄( $\geq$ 65 岁)、性别、吸烟、饮酒为自变量,行 Logistic 多元回归分析,结果显示,Chemerin、TNF- $\alpha$ 、HbA1c、LDL-C 为 DR 危险因素,见表 2。

### 3 讨论

糖尿病是一种慢性炎症性疾病,随着长期高糖刺激,糖尿病患者微血管结构和功能发生改变,逐步发展为 DR。多项研究表明,视网膜自身炎症在糖尿病视网膜病变的发生发展过程中起着重要作用<sup>[8]</sup>。Chemerin 是最近发现的

表2 Logistic 多元回归分析 DR 危险因素

变量	回归系数	标准误	OR	95% CI	P
Chemerin	2.135	0.846	8.458	1.611 ~ 44.410	0.012
TNF- $\alpha$	1.535	0.690	4.951	1.201 ~ 17.943	0.026
脂联素	-0.096	0.646	0.909	0.257 ~ 3.223	0.883
HbA1c	1.526	0.696	4.602	1.176 ~ 18.012	0.028
肥胖	-0.432	0.621	0.649	0.192 ~ 2.191	0.486
高龄	1.587	0.646	1.556	1.157 ~ 4.973	0.364
LDL-C	1.967	0.935	4.421	1.143 ~ 44.715	0.036
吸烟	0.321	0.692	0.618	0.356 ~ 5.348	0.642
饮酒	0.612	1.008	0.368	0.256 ~ 13.297	0.554

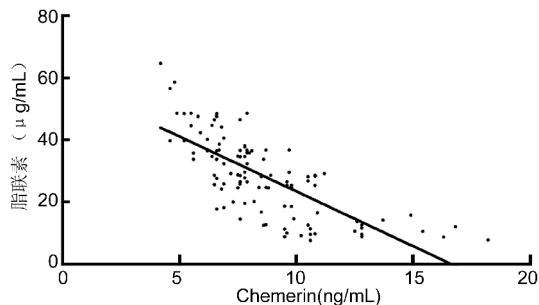


图3 血清 Chemerin 水平与脂联素水平相关散点图。

一种新的脂肪细胞因子,也是一种趋化因子,与肥胖、代谢综合征及胰岛素抵抗等关系密切。研究提示,人血清 Chemerin 浓度与肥胖、BMI、三酰甘油、血压、糖尿病等密切相关<sup>[9-12]</sup>。同样,在 DB/DB 的糖尿病小鼠模型中,Chemerin 总体含量显著高于野生型小鼠<sup>[13]</sup>,上述研究在不同侧面均明确提示脂肪细胞因子 Chemerin 与代谢综合征、糖尿病等有着密切关系。最近研究提示,Chemerin 的血清浓度与 hsCRP、IL-6、TNF- $\alpha$  呈正相关,与血管保护作用的 HDL-C 呈负相关<sup>[14]</sup>。另一方面,TNF- $\alpha$  能够使人脂肪组织的 Chemerin 表达明显增加,TNF- $\alpha$  也能以时间依赖的方式诱导 3T3-L1 脂肪细胞的 Chemerin 表达<sup>[15]</sup>,这些研究表明,Chemerin 和 TNF- $\alpha$  之间存在相互作用,在炎症过程中起重要作用。鉴于此,我们考虑 Chemerin 参与了糖尿病患者慢性炎症状态,同时在 DR 发病过程中起着重要作用。

本研究中,与健康志愿者相比,糖尿病患者血清 Chemerin 显著增高,且在糖尿病患者组内,随着糖尿病视网膜病变程度的加重,Chemerin 亦呈递增趋势,结果提示 Chemerin 可能参与了 DR 的发生发展过程,且扮演着重要角色。TNF- $\alpha$  是一种由促炎细胞因子,而脂联素是一种抗炎细胞因子,研究发现二者在 DR 的发生发展过程中起着重要作用,本研究结果显示,患者血清 Chemerin 水平与 TNF- $\alpha$  呈正相关,与脂联素呈负相关,考虑上述细胞因子

共同参与了 DR 的发生发展,Logistic 多元回归分析后,结果显示 Chemerin、TNF- $\alpha$  均为 DR 的危险因素之一,考虑 Chemerin 和 TNF- $\alpha$  之间存在相互促进作用,在 DR 炎症过程中共同起重要作用。

综上所述,DM 患者血清 Chemerin 水平显著增高,血清 Chemerin 水平不仅参与了 DR 的发生发展过程,在一定程度上也反映了糖尿病患者视网膜受损的严重程度。

#### 参考文献

- 1 Aveleira CA, Lin CM, Abcouwer SF, *et al.* TNF- $\alpha$  signals through PKC $\zeta$ /NF- $\kappa$ B to alter the tight junction complex and increase retinal endothelial cell permeability. *Diabetes* 2010;59(11):2872-2872
- 2 Neuparth MJ, Proença JB, Santos-Silva A, *et al.* The positive effect of moderate walking exercise on chemerin levels in Portuguese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Cell Mol Med* 2014;18(7):1313-1320
- 3 谢明捷,吕红彬,何跃,等. 炎症因子与糖尿病视网膜病变相关性研究进展. *眼科新进展* 2012;32(10):990-993
- 4 李春深,苗戎,蔡青,等. ICAM-1 和 VCAM-1 在糖尿病视网膜病变中的作用. *国际眼科杂志* 2012;12(1):1-3
- 5 Rasier R, Artunay O, Gormus U, Yuzbasioglu E, Sengul A, Kukner AS, Oncel M, Bahcecioglu H. 糖尿病视网膜病变患者玻璃体样本中白细胞介素-8 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平. *国际眼科杂志* 2013; 13(12):2365-2369
- 6 Fülöp P, Seres I, Lörincz H, *et al.* Association of chemerin with oxidative stress, inflammation and classical adipokines in non-diabetic obese patients. *J Cell Mol Med*;18(7):1313-1320
- 7 Herenius MM, Oliveira AS, Wijbrandts CA, *et al.* Anti-TNF therapy reduces serum levels of chemerin in rheumatoid arthritis: a new mechanism by which anti-TNF might reduce inflammation. *PLoS One* 2013;8(2):e57802
- 8 Studholme S. Diabetic retinopathy. *J Perioper Pract* 2008; (5):205-210
- 9 Segersvärd R, Tsai JA, Herrington MK, *et al.* Obesity alters cytokine gene expression and promotes liver injury in rats with acute pancreatitis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(1):23-28
- 10 Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, *et al.* Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007;148(10):4687-4694
- 11 Wang D, Yuan GY, Wang XZ, *et al.* Plasma chemerin level in metabolic syndrome. *Genet Mol Res* 2013;12(4):5986-5991
- 12 Ernst MC, Issa M, Goralski KB, *et al.* Chemerin exacerbates glucose intolerance in mouse models of obesity and diabetes. *Endocrinology* 2010; 151(5):1998-2007
- 13 Bozaoglu K, Segal D, Shields KA, *et al.* Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a Mexican-American population. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):3085-3088
- 14 Lehrke M, Becker A, Greif M, *et al.* Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(2):339-344
- 15 Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, *et al.* Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007;282(38):28175-28188