

• 论 著 •

血清 CMKLR-1、CTRP9 水平与糖尿病视网膜病变的关系*

王丽晖¹, 张 颖² 郭亚楠¹, 丁文萃¹, 常爱玲¹, 魏 静¹, 李新胜¹, 钱红霞^{1△}

1. 河北省沧州市中心医院内分泌糖尿病一科, 河北沧州 061000;

2. 河北省唐山市利康医院内四科, 河北唐山 063000

摘 要:目的 分析血清趋化因子样受体 1(CMKLR-1)、C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9(CTRP9)水平与糖尿病视网膜病变(DR)的关系。方法 选取 2020 年 1 月至 2021 年 1 月河北省沧州市中心医院收治的 2 型糖尿病(T2DM)患者 216 例作为研究对象,根据眼底检查结果,按是否并发 DR 分为 DR 组 123 例和非 DR 组(NDR 组)93 例。比较两组患者血清 CMKLR-1、CTRP9 水平及其他临床资料的差异,分析二者与 DR 患者其他指标的相关性,探讨 T2DM 患者并发 DR 的影响因素。结果 DR 组患者血清 CMKLR-1、低密度脂蛋白(LDL)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核因子- κ B(NF- κ B)、T2DM 病程明显高于 NDR 组($P<0.05$),而血清 CTRP9 水平明显低于 NDR 组($P<0.05$)。相关性分析显示 DR 患者 CTRP9 与 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 均呈负相关($r=-0.689, -0.701, -0.691, P<0.05$),CMKLR-1 与 TNF- α 、NF- κ B 均呈正相关($r=0.625, 0.594, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示血清 CMKLR-1($OR=2.146, P<0.05$)、TNF- α ($OR=3.049, P<0.05$)、NF- κ B($OR=1.831, P<0.05$)水平升高是 T2DM 患者并发 DR 的危险因素,CTRP9 水平升高是 T2DM 患者并发 DR 的保护因素($OR=0.587, P<0.05$)。结论 血清 CMKLR-1 水平升高、CTRP9 水平降低是 T2DM 患者并发 DR 的危险因素,二者联合检测可能有助于临床早期发现并延缓 DR 的发生、进展。

关键词:2 型糖尿病; 糖尿病视网膜病变; 趋化因子样受体 1; C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.11.007 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2022)11-1310-04 **文献标志码:**A

Relationship between serum CMKLR-1 and CTRP9 levels with diabetic retinopathy*

WANG Lihui¹, ZHANG Ying², GUO Yanan¹, DING Wencui¹, CHANG Ailing¹,

WEI Jing¹, LI Xinsheng¹, QIAN Hongxia^{1△}

1. First Department of Endocrinology and Diabetes, Cangzhou Municipal Central Hospital,

Cangzhou, Hebei 061000, China; 2. Fourth Department of Internal Medicine, Tangshan

Likang Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between the levels of serum chemokine-like receptor 1 (CMKLR-1) and C1q tumor necrosis factor-related protein 9(CTRP9) with diabetic retinopathy(DR). **Methods** A total of 216 patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) admitted to Cangzhou Municipal Central Hospital of Hebei Province from January 2020 to January 2021 were selected as the research subjects and divided into DR group (123 cases) and non-DR group (NDR group, 93 cases) according to the fundus examination results. The differences in serum CMKLR-1 and CTRP9 levels and other clinical data were compared between the two groups. The correlation between the two indicators and other indexes of DR patients was analyzed, and the influencing factors of complication DR in T2DM patients were discussed. **Results** The level of CMKLR-1, low density lipoprotein(LDL), C-reactive protein(CRP), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), nuclear factor- κ B(NF- κ B) and T2DM course in the DR group were significantly higher than those in the NDR group ($P<0.05$), while the serum CTRP9 level was significantly lower than that in the NDR group($P<0.05$). The correlation analysis showed that CTRP9 in the DR group was negatively correlated with IL-6, TNF- α and NF- κ B ($r=-0.689, -0.701, -0.691, P<0.05$), while CMKLR-1 was positively correlated with TNF- α and NF- κ B ($r=0.625, 0.594, P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that the increase of CMKLR-1 ($OR=2.146, P<0.05$), TNF- α ($OR=3.049, P<0.05$) and NF- κ B levels ($OR=1.831, P<0.05$) were the risk factors for complicating DR in T2DM patients. The increase of

* 基金项目:河北省医学科学研究课题项目(20210823)。

作者简介:王丽晖,女,主治医师,主要从事内分泌与代谢病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: cangzhouzhikong@126.com。

CTRP9 level was a protective factor for complicating DR in T2DM patients($OR=0.587, P<0.05$). **Conclusion** The increase of serum CMKLR-1 level and the decrease of serum CTRP9 level are the risk factors for the complicating DR in T2DM patients, and their combined detection may contribute to the early clinical discovery and delay the occurrence and progression of DR.

Key words: type 2 diabetes mellitus; diabetic retinopathy; chemokine-like receptor 1; C1q tumor necrosis factor-related protein 9

糖尿病视网膜病变(DR)是 2 型糖尿病(T2DM)患者常见的微血管并发症之一,其引起视网膜微血管损伤及新生血管过度增生,是导致成人视力低下和致盲的主要原因之一。早诊、早治是延缓 DR 发生、发展的关键,早期诊治可使超过一半患者的视力损伤及失明得到有效预防^[1]。DR 的发病机制尚未完全清楚,目前认为其是氧化应激、炎性反应及代谢产物异常堆积等多因素共同作用所致^[2]。趋化因子样受体 1 (CMKLR-1)隶属于 Chemerin 配体,其参与机体炎性反应、脂质代谢及免疫应答等多种过程,还可通过 Chemerin 诱导引发胰岛素抵抗,其可能与 DR 的发生、进展有关^[3]。C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (CTRP9)是一种与脂联素高度同源的脂肪因子,具有抗炎、抗氧化、胰岛素增敏等作用。有动物实验证实 CTRP9 可抑制 T2DM 模型鼠视网膜中白细胞介素、肿瘤坏死因子及核因子等多种炎症因子的表达,进而防止视网膜的破坏^[4]。鉴于此,本研究通过分析 CMKLR-1、CTRP9 水平与 DR 的关系,以期对 DR 的早期防治提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 1 月河北省沧州市中心医院收治的 T2DM 患者 216 例作为研究对象,根据眼底检查结果,按是否并发 DR 分为 DR 组 123 例和非 DR 组(NDR 组)93 例。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)T2DM 的诊断符合文献[5]中的相关标准;(3)接受眼底检查;(4)临床资料完整。排除标准:(1)患 1 型糖尿病;(2)有严重的心脑血管疾病;(3)有严重的肝、肾功能损害;(4)有恶性肿瘤;(5)患急性炎性疾病及结缔组织病;(6)患影响眼部循环的其他眼部疾病;(7)既往有玻璃体注射治疗史。入组患者均签署知情同意书,本研究已获得河北省沧州市中心医院伦理委员会的审批同意(PYJ2019-27)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 查阅病例系统,收集入组患者的基本临床资料,包括年龄、体质量指数(BMI)、性别、是否合并高血压、T2DM 病程。

1.2.2 生化指标检测 采集所有纳入患者的空腹外周静脉血 10 mL,以 3 500 r/min 离心 10 min(离心半径 12.5 cm),置于一 80 ℃冷藏器中备用。(1)严格按照试剂盒说明操作,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验检测血清中 CMKLR-1、CTRP9、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、核因子-κB(NF-κB)水平,检测试剂盒均购于上海江莱生物科技有限公司。(2)使用日本日立 008AS 全自动生化分析仪检测高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、空腹血糖(FPG);使用糖化血红蛋白分析仪(美国伯乐公司)检测血清中糖化血红蛋白(HbA1c)水平。

1.3 统计学处理 使用 SPSS23.0 进行数据分析。符合正态分布的计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料使用例数、百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。使用 Pearson 相关进行相关性分析;应用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者并发 DR 的影响因素。所有 P 值均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 CMKLR-1、CTRP9 及其他临床资料的比较 DR 组患者血清 CMKLR-1、LDL、CRP、IL-6、TNF-α、NF-κB 水平及 T2DM 病程均明显高于 NDR 组($P<0.05$)。而血清 CTRP9 水平明显低于 NDR 组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 DR 患者 CMKLR-1、CTRP9 与其他指标的相关性分析 相关性分析显示 DR 患者 CTRP9 与 IL-6、TNF-α、NF-κB 均呈负相关($r=-0.689、-0.701、-0.691, P<0.05$),CMKLR-1 与 TNF-α、NF-κB 均呈正相关($r=0.625、0.594, P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者 CMKLR-1、CTRP9 及其他临床资料的比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	性别(男/ 女, <i>n</i> / <i>n</i>)	合并高血压 [<i>n</i> (%)]	T2DM 病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HbA1c ($\bar{x} \pm s$, %)	TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
NDR 组	93	56.12±10.33	21.44±3.02	53/40	36(38.71)	7.39±2.05	8.53±2.11	9.53±2.57	1.79±0.49
DR 组	123	58.25±11.65	22.06±2.67	75/48	54(43.90)	10.15±2.49	9.05±2.13	10.15±3.23	1.84±0.55
<i>t</i> 或 χ^2		1.396	1.597	0.349	0.588	8.691	1.784	1.522	0.693
<i>P</i>		0.164	0.112	0.555	0.443	<0.001	0.076	0.129	0.489

续表 1 两组患者 CMKLR-1、CTRP9 及其他指标的比较

组别	<i>n</i>	TC ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	LDL ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	CRP ($\bar{x}\pm s$, mg/dL)	IL-6 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	TNF- α ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	NF- κ B ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	CTRP9 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	CMKLR-1 ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)
NDR 组	93	4.47 $\pm$ 1.13	2.03 $\pm$ 0.61	0.57 $\pm$ 0.11	21.39 $\pm$ 4.65	13.59 $\pm$ 4.16	68.12 $\pm$ 18.73	134.45 $\pm$ 21.89	41.82 $\pm$ 11.65
DR 组	123	4.94 $\pm$ 1.25	2.91 $\pm$ 0.79	1.15 $\pm$ 0.23	27.85 $\pm$ 4.37	24.63 $\pm$ 3.97	91.25 $\pm$ 19.55	110.53 $\pm$ 18.47	57.43 $\pm$ 10.57
<i>t</i> 或 χ^2		0.036	8.917	22.446	10.464	19.824	8.766	8.698	10.283
<i>P</i>		0.971	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 DR 患者 CMKLR-1、CTRP9 与其他指标的相关性分析

变量	CTRP9		CMKLR-1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
T2DM 病程	-0.351	0.169	0.387	0.152
HbA1c	-0.291	0.235	0.306	0.189
LDL	-0.198	0.387	0.257	0.309
CRP	-0.473	0.105	0.502	0.069
IL-6	-0.689	0.005	0.487	0.072
TNF- α	-0.701	<0.001	0.625	0.009
NF- κ B	-0.691	<0.001	0.594	0.011

2.3 T2DM 患者并发 DR 的影响因素分析 以 T2DM 患者是否并发 DR 作为因变量 *Y* (是=1, 否=0), 以 CMKLR-1(实测值)、CTRP9(实测值)、T2DM 病程(实测值)、TNF- α (实测值)、IL-6(实测值)、NF- κ B(实测值)、LDL(实测值)、CRP(实测值)、合并高血压(是=1, 否=0)为自变量 *X*, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示 CMKLR-1 (*OR* = 2.146, *P* < 0.05)、TNF- α (*OR* = 3.049, *P* < 0.05)、NF- κ B (*OR* = 1.831, *P* < 0.05) 水平升高是 T2DM 患者并发 DR 的危险因素, CTRP9 水平升高是 T2DM 患者并发 DR 的保护因素 (*OR* = 0.587, *P* < 0.05), 详见表 3。

表 3 T2DM 患者并发 DR 的影响因素分析

因素	回归系数	标准误	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>	
						上限	下限
CMKLR-1	0.764	0.317	17.469	<0.001	2.146	1.153	3.996
CTRP9	-0.533	0.165	14.886	<0.001	0.587	0.425	0.811
T2DM 病程	0.339	0.211	1.044	0.307	1.404	0.928	2.122
合并高血压	0.663	0.471	1.565	0.211	1.941	0.771	4.885
TNF- α	1.115	0.246	15.669	<0.001	3.049	1.883	4.939
IL-6	0.587	0.335	2.421	0.119	1.799	0.933	3.468
NF- κ B	0.605	0.221	18.471	<0.001	1.831	1.187	2.824
LDL	0.419	0.246	1.101	0.294	1.521	0.939	2.462
CRP	0.845	0.502	1.014	0.314	2.328	0.870	6.227

3 讨 论

近年来, 糖尿病发病率逐渐升高, 其长期存在的高血糖状态导致微循环障碍及大量微血管形成, 导致视网膜长期处于缺氧、慢性炎症刺激状态, 最终引发 DR^[6]。随着 DR 相关研究的深入, 有学者证实糖代谢及脂质代谢紊乱所致的机体固有免疫激活, 进而引发的慢性炎症反应在 T2DM 微血管并发症的发生、发展中发挥重要作用^[7]。本研究亦观察到 DR 组血清 CRP、IL-6、TNF- α 、NF- κ B 水平较 NDR 组明显升高, 且多因素 Logistic 回归分析显示 TNF- α 、NF- κ B 水平升高均是 T2DM 患者并发 DR 的危险因素。TNF- α 、NF- κ B 可通过趋化中性粒细胞及单核细胞聚集, 刺激上皮细胞向视网膜迁移进而导致血管新生, 可见炎症反应在 DR 的发生中发挥重要作用^[8]。CMKLR-1、

CTRP9 是机体内炎症反应、脂质代谢及免疫应答重要的调控因子, 可能参与了 DR 的发生、发展^[3-4]。CMKLR-1 是由人类 CMKLR-1 基因编码的一种蛋白, 属于 G 蛋白耦联受体家族成员之一, 是趋化脂肪因子 Chemerin 的天然配体。Chemerin 是一种近年来新发现的促炎趋化因子, 其在机体炎症反应、胰岛素抵抗及肥胖的发生、发展中发挥关键作用^[9]。有研究显示 DR 患者血清 Chemerin 明显升高, 且沉默 CMKLR-1 基因可抑制小鼠血管平滑肌的增生^[10]。亦有研究显示饮食控制及有氧运动可通过降低 Chemerin/CMKLR-1 的表达进而改善糖尿病大鼠糖脂代谢异常^[11]。本研究发现 DR 组血清 CMKLR-1 水平明显高于 NDR 组, 且与炎症指标 TNF- α 、NF- κ B 呈正相关, 进一步分析显示 CMKLR-1 水平升高是

T2DM 患者并发 DR 的危险因素,说明 CMKLR-1 在 T2DM 患者并发 DR 的患者血清中升高,与炎症介质的释放、病程进展密切相关。究其原因,可能是 CMKLR-1 属于 Chemerin 的内源性配体,二者结合后可促进胞内钙离子的释放,通过 ERK1 及核转录因子等通路,作用于中性粒细胞、巨噬细胞及树突细胞等炎性细胞,释放白细胞介素、肿瘤坏死因子等炎症因子,进而促进视网膜微血管增生,导致视网膜受损^[12-13]。

CTRP9 是一种与脂联素高度同源的脂肪因子,其可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路促进脂质代谢、改善胰岛素敏感性、降低血糖、减轻炎症反应及保护血管^[14]。有细胞实验发现 CTRP9 可能降低炎症因子的表达,具体表现为浓度依赖性地降低氧化型 LDL 介导的肿瘤坏死因子和单核细胞趋化蛋白的表达^[15]。JUNG 等^[16]研究显示 CTRP9 可通过脂联素受体 1/AMPK/核因子抑制巨噬细胞炎症反应,并抑制血管内皮细胞中黏附分子及趋化因子的表达,进而减轻血管炎症。还有研究证实 CTRP9 具有改善机体胰岛素抵抗的脂肪细胞胰岛素样效应,进而间接地调节机体炎症反应^[4]。本研究结果证实 DR 患者 CTRP9 与 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 均呈负相关,且 CTRP9 水平升高是 T2DM 患者并发 DR 的保护因素,这提示血清 CTRP9 水平降低可能增加了 DR 的发病风险。目前,CTRP9 在糖尿病患者中的作用机制仍处于探索阶段,本研究推测 CTRP9 通过脂联素受体 1/AMPK/核因子、改善机体胰岛素抵抗等途径降低机体 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 的表达,进而使视网膜病理性新生血管减少,改善视网膜内细胞缺氧性退行性变,进而延缓 DR 病程、降低 DR 的发病率,亦由于 CTRP9 发挥抗炎作用而出现消耗性下降^[17-18]。

综上所述,血清 CMKLR-1 水平升高、CTRP9 水平降低是 T2DM 患者并发 DR 的危险因素,联合检测血清 CMKLR-1、CTRP9 水平可能有助于临床早期发现并延缓 DR 的发生、进展。本研究因研究时间及收集的患者数量有限,研究结果可能存在偏倚,后续可增加样本量进一步证实本研究结论,同时 CMKLR-1、CTRP9 具体如何参与 DR 的机制需要进一步研究。

参考文献

- [1] SEMERARO F, MORESCALCHI F, CANCARINI A, et al. Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: therapeutic implications[J]. *Diabetes Metab*, 2019, 45(6): 517-527.
- [2] ROY S, KERN T S, SONG B, et al. Mechanistic insights into pathological changes in the diabetic retina: implications for targeting diabetic retinopathy[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(1): 9-19.
- [3] 张颖, 吉向军, 李淑霞, 等. CMKLR-1 等细胞因子在不同

- 程度糖尿病视网膜病变患者中的表达变化[J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(7): 72-75.
- [4] LI W, MA N, LIU M X, et al. C1q/TNF-related protein-9 attenuates retinal inflammation and protects blood-retinal barrier in db/db mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 853: 289-298.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南: 2017 年版[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [6] WILKINSON C P, FERRIS F L 3RD, KLEIN R E, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(9): 1677-1682.
- [7] 惠延年. 精确评估和控制糖尿病视网膜病变的进展[J]. *中华眼底病杂志*, 2021, 37(1): 1-4.
- [8] HAMMER S S, BUSIK J V. The role of dyslipidemia in diabetic retinopathy[J]. *Vision Res*, 2017, 139: 228-236.
- [9] 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[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(5): 857-859.
- [10] 刘华东, 熊玮, 刘启云, 等. 人趋化因子受体 1 促进小鼠血管平滑肌细胞增殖的机制研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(7): 605-609.
- [11] 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[J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33(5): 426-430.
- [12] PENG L, YU Y, LIU J, et al. The chemerin receptor CMKLR1 is a functional receptor for amyloid- β peptide[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(1): 227-242.
- [13] PERUMALSAMY S, AQILAH MOHD ZIN N A, WIDODOR T, et al. Chemokine like receptor-1(CMKLR-1) receptor: a potential therapeutic target in management of Chemerin induced type 2 diabetes mellitus and cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(25): 3689-3698.
- [14] 周鹏鹏, 刘丽燕, 高卫萍. 2 型糖尿病患者血清 CTRP9 水平与糖尿病视网膜病变的相关性[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(3): 459-463.
- [15] SI Y, FAN W, SUN L. A review of the relationship between CTRP family and coronary artery disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(6): 22-26.
- [16] JUNG C H, LEE M J, KANG Y M, et al. C1q/TNF-related protein-9 inhibits cytokine-induced vascular inflammation and leukocyte adhesiveness via AMP-activated protein kinase activation in endothelial cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 419: 235-243.
- [17] 王欣荣, 吕伯昌, 李海燕. 血清补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3、补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9 水平对糖尿病视网膜病变患者的影响及相关性研究[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(26): 8-11.
- [18] UEMURA Y, SHIBATA R, OHASHI K, et al. Adipose-derived factor CTRP9 attenuates vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation[J]. *FASEB J*, 2013, 27(1): 25-33.