

• 短篇论著 •

血清骨膜蛋白、E 钙黏附素水平与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性分析

柏 丽¹, 李 征²

(新汶矿业集团有限责任公司华丰矿医院: 1. 检验科; 2. 急诊科, 山东泰安 271413)

摘 要:目的 探讨血清骨膜蛋白、E 钙黏附素水平与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性。方法 选取 2017 年 10 月至 2018 年 4 月在该院住院治疗的 2 型糖尿病患者 120 例, 分为单纯 2 型糖尿病组(T2DM 组)40 例, 增生性 2 型糖尿病视网膜病变组(PDR 组)41 例, 非增生性 2 型糖尿病视网膜病变组(NPDR 组)39 例, 同期体检健康者 45 例为对照组(NC 组)。采用 ELISA 法检测血清骨膜蛋白与 E 钙黏附素水平。比较各组血清骨膜蛋白与 E 钙黏附素表达水平。采用 Logistic 回归分析探讨血清骨膜蛋白、E 钙黏附素水平与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性。结果 与 NC 组比较, T2DM 组、PDR 组、NPDR 组的骨膜蛋白、E 钙黏附素水平显著升高($P < 0.05$); 与 T2DM 组比较, PDR 组、NPDR 组的骨膜蛋白、E 钙黏附素水平明显增高($P < 0.05$); 与 PDR 组比较, NPDR 组的骨膜蛋白水平明显降低($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示, 2 型糖尿病视网膜病变患者血清骨膜蛋白与 E 钙黏附素呈正相关($r = 0.634, P < 0.001$)。Logistic 回归分析结果显示, 高血压、胰岛素抵抗指数 ≥ 3.89 、骨膜蛋白 ≥ 82.03 pg/mL 与 E 钙黏附素 ≥ 42.13 ng/mL 是 2 型糖尿病患者视网膜病变的危险因素。结论 2 型糖尿病视网膜病变患者血清骨膜蛋白、E 钙黏附素表达水平增高, 血清骨膜蛋白与 E 钙黏附素是糖尿病视网膜病变患者患病的危险因素。

关键词:骨膜蛋白; E 钙黏附素; 2 型糖尿病; 视网膜病变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.13.024

中图法分类号:R446.1, R587.2

文章编号:1673-4130(2019)13-1627-04

文献标识码:B

糖尿病视网膜病变是糖尿病的一种严重并发症。糖尿病患者由于长期高糖而致机体脏器和血管组织代谢异常, 引起神经及血管组织的改变, 视网膜微血管通透性增加, 造成眼部血管闭塞, 导致营养流失和视网膜功能的损坏^[1]。据统计, 糖尿病是全球各发达国家最主要的致盲眼病之一^[2]。我国糖尿病患者逐年增多, 糖尿病视网膜病变发病率和致盲率也呈上升趋势, 患病年龄段分布在 20~80 岁, 其中糖尿病视网膜病变的患病率为 25.7%~38.5%^[3]。其发病机制目前尚不十分明确, 由于在糖尿病视网膜病变过程中有多种炎性反应因素的参与, 有学者认为糖尿病视网膜病变可能是一种慢性、低度炎症连锁反应过程^[4]。E 钙黏附素是一种钙离子依赖性的细胞黏附蛋白, 存在于细胞表面或是分布在细胞外基质中, 对细胞间的紧密连接、维持其正常形状以及细胞间的信号传递起关键作用^[5], 常作为上皮间质转化的上皮标志物。国外文献研究发现^[6], 玻璃体中骨膜蛋白高表达于多种玻璃体视网膜疾病, 这表示骨膜蛋白有可能成为治疗眼部疾病的靶点。目前这两个因子与糖尿病视网膜病变之间的关系在我国尚无相关研究, 本文就血清骨膜蛋白、E 钙黏附素水平与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性进行分析探讨。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 10 月至 2018 年 4 月在本院住院治疗的 2 型糖尿病患者 120 例为研究对象, 男 65 例, 女 55 例; 年龄 44~76 岁, 平均 (54.06 ± 8.52) 岁; 将研究对象分为单纯 2 型糖尿病组(T2DM 组)40 例, 增生性 2 型糖尿病视网膜病变组(PDR 组)41 例, 非增生性 2 型糖尿病视网膜病变组(NPDR 组)39 例。选择同期体检健康者 45 例为对照组(NC 组), 男 24 例, 女 21 例。见表 1。糖尿病患者均符合糖尿病诊断标准; 根据 2014 年《糖尿病视网膜病变诊疗指南》对糖尿病患者进行分期。排除标准: (1) 患有血液系统疾病、恶性肿瘤、感染性疾病以及肝脏疾病的患者; (2) 伴有其他类型的糖尿病、糖尿病并发症、甲状腺疾病及免疫功能缺陷的患者; (3) 近期使用过皮质激素类、影响血液流变学药物的患者。

1.2 测定指标 所有患者均为初次发病就诊且未使用药物治疗, 记录全部研究对象的年龄、性别、体质量、血压等相关资料情况, 一律禁食 10 h 后次日清晨采集空腹静脉血 6 mL。(1) 日立全自动 7600 生化仪器检验空腹静脉血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、胆固醇(CHO)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、尿酸(UA)、同型半胱氨酸(Hcy)水平。

(2)ELISA 法测定血清骨膜蛋白与 E 钙黏附素水平,试剂盒购自上海酶联免疫生物科技有限公司。(3)电化学发光法测定空腹胰岛素(FINS)水平,仪器采用德国罗氏电化学发光仪 Cobas6000-E601。(4)稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HOMA-IR=空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素(mIU/L)/22.5。(5)日本爱科莱 HA8180 型仪器测量糖化血红蛋白(HbA1C)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,计量资料正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单

因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;计量资料非正态分布以中位数(四分位数)[$M(P_{25}\sim P_{75})$]表示,采用非参数秩和检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,视网膜发生病变的危险因素采用 Logistic 回归分析。相关性采用 Pearson 直线相关性分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组生化指标比较 各组生化指标比较,随着病情的严重,患者 HDL 水平下降,而其他指标如 FBG、HbA1C、PN、E-CD 等显著升高($P<0.05$)。见表 2。

表 1 研究对象基本情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄(岁)	病程(年)	体质量指数(kg/m ²)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)
NC 组	45	24/21	52.96±9.70	—	24.77±2.42	129.70±25.48	77.20±12.62
T2DM 组	40	22/18	53.53±10.17	6.54±4.95	26.46±2.36 ^b	137.89±19.70	83.40±12.42 ^b
PDR 组	41	24/17	57.06±7.71	11.45±6.05 ^a	26.69±3.33 ^b	148.28±16.17 ^b	84.70±8.11 ^b
NPDR 组	39	19/20	57.33±9.81	11.67±5.22 ^a	26.75±3.73 ^b	140.41±21.14 ^b	83.51±10.73 ^b
χ^2/t		0.801	3.470	1.730	12.386	8.603	9.089
<i>P</i>		0.849	0.325	0.421	0.006	0.035	0.028

注:与 T2DM 组比较,^a $P<0.05$;与 NC 组比较,^b $P<0.05$;—表示此项无数据

表 2 不同组生化指标比较[$\bar{x}\pm s/M(P_{25}\sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)	FINS(μ U/L)	HOMA-IR	TG(mmol/L)
NC 组	45	5.52±0.30	4.61±0.75	6.44(3.64~9.00)	1.66(1.55~1.72)	1.04±0.28
T2DM 组	40	9.76±3.39 ^a	8.47±1.72 ^a	10.00(4.58~15.00) ^a	3.13(1.96~4.68) ^a	1.81±0.67 ^a
PDR 组	41	10.95±1.51 ^{ab}	9.06±1.64 ^a	12.20(6.20~17.13) ^{ab}	6.91(3.36~8.28) ^{ab}	1.81±0.75 ^{ab}
NPDR 组	39	10.92±2.96 ^a	8.64±1.17 ^{ac}	12.94(8.42~16.91) ^{ab}	6.27(4.81~5.57) ^{ab}	1.60±0.78 ^a
<i>F/H</i>		52.843	100.650	16.984	85.959	13.931
<i>P</i>		0.000	0.000	0.029	0.000	0.000

续表 2 不同组生化指标比较[$\bar{x}\pm s/M(P_{25}\sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	CHO(mmol/L)	LDL(mmol/L)	HDL(mmol/L)	UA(μ mol/L)	Hcy(μ mol/L)
NC 组	45	4.61±0.64	2.62±0.53	1.51±0.24	270.55±51.50	11.97±1.33
T2DM 组	40	4.91±1.01	2.88±0.77	1.12±0.23 ^a	290.89±86.09	12.48±1.50
PDR 组	41	5.89±1.29 ^{ab}	2.69±0.86	1.01±0.31 ^a	319.90±90.18 ^a	16.15±2.29 ^b
NPDR 组	39	5.75±1.29 ^{ab}	2.54±0.68 ^b	1.07±0.25 ^a	308.82±73.88 ^a	14.36±1.82 ^{abc}
<i>F/H</i>		14.176	1.641	33.212	3.432	49.984
<i>P</i>		0.000	0.182	0.000	0.019	0.000

注:与 T2DM 组比较,^a $P<0.05$;与 NC 组比较,^b $P<0.05$;与 PDR 组比较,^c $P<0.05$

表 3 各组骨膜蛋白、E 钙黏附素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	骨膜蛋白(pg/mL)	E 钙黏附素(ng/mL)
NC 组	45	53.45±12.96	28.59±8.85
T2DM 组	40	71.28±11.79 ^a	36.98±9.92 ^a
PDR 组	41	94.14±14.08 ^{ab}	48.81±17.60 ^{ab}
NPDR 组	39	80.24±9.17 ^{abc}	47.49±13.46 ^{ab}
<i>F/H</i>		83.941	6.163
<i>P</i>		0.000	0.001

注:与 T2DM 组比较,^a $P<0.05$;与 NC 组比较,^b $P<0.05$;与 PDR 组比较,^c $P<0.05$

2.2 各组骨膜蛋白、E 钙黏附素水平比较 与 NC 组比较,T2DM 组、PDR 组、NPDR 组的骨膜蛋白、E 钙黏附素水平显著升高($P<0.05$);与 T2DM 组比较,PDR 组、NPDR 组的骨膜蛋白、E 钙黏附素水平明显增高($P<0.05$);与 PDR 组比较,NPDR 组的骨膜蛋白水平明显降低($P<0.05$)。见表 3。

2.3 Pearson 相关分析 Pearson 相关分析显示,2 型糖尿病视网膜病变患者血清骨膜蛋白与 E 钙黏附素呈正相关($r=0.634,P<0.001$)。

2.4 Logistic 回归分析 以是否伴有视网膜病变为因变量(否=0、是=1)进行 Logistic 回归分析,结果显示,高血压、HOMA-IR ≥ 3.89 、骨膜蛋白 ≥ 82.03

pg/mL 与 E 钙黏附素 ≥ 42.13 ng/mL 是 2 型糖尿病患者视网膜病变的危险因素。见表 4。

表 4 糖尿病视网膜病变患者危险因素 Logistic 回归分析

相关因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
高血压(参照组=否)	1.155	0.564	7.205	0.006	3.174	1.051~9.587
HOMA-IR(参照组<3.89)	0.855	0.127	9.470	0.002	2.351	1.833~3.016
骨膜蛋白(参照组<82.03 pg/mL)	0.905	0.403	5.001	0.025	2.722	1.122~5.446
E 钙黏附素(参照组<42.13 ng/mL)	1.298	0.440	8.660	0.003	3.662	1.546~8.675

3 讨 论

糖尿病视网膜病变是糖尿病最常发生的微血管病变,病变过程包括白细胞聚集、黏附和移动、血流动力学改变和血管渗透压增加^[7],糖尿病患者因为血液成分发生改变而引起细胞功能障碍,使血-视网膜无法正常运作。糖尿病可引起两种类型的视网膜病变,增殖性糖尿病视网膜病变和非增殖性视网膜病变,增殖性的视网膜病变是因为视网膜纤维增生刺激新生血管生长,导致视网膜脱落,还可能引起视力严重下降或失明。因此,对糖尿病视网膜病变的发病机制、早期筛查及治疗方法的探索显得尤为重要,考虑多种机制参与了糖尿病视网膜病变的发展,主要包括高血糖、血管内皮细胞功能障碍、多元醇-肌醇代谢障碍、线粒体的损伤、血流动力学异常、氧自由基的形成等^[8]。

在糖尿病视网膜病变的病理过程中,牵涉到多种细胞的迁移和分化,如血管内皮细胞、视网膜胶质细胞等。骨膜蛋白是存在于细胞间基质内的一种可溶性分泌型黏附蛋白,可以促进血管基质蛋白分泌、血管平滑肌细胞增生,可诱导血管新生,并且参与多种组织器官的纤维化过程^[9]。相关文献报道表明^[10],糖尿病视网膜病变患者玻璃体中骨膜蛋白水平明显升高,并且在增生性 2 型糖尿病视网膜病变患者中,合并纤维血管膜(FVM)者玻璃体中骨膜蛋白水平高于无 FVM 者,说明骨膜蛋白异常升高在此疾病的发展中存在一定的作用。本研究发现血清骨膜蛋白水平在增生性 2 型糖尿病视网膜病变组最高,说明血清骨膜蛋白对增生性 2 型糖尿病视网膜病变和非增生性 2 型糖尿病视网膜病变中 FVM 的形成起着重要作用。相关研究还提示,纤维血管膜上的纤维母细胞等同样可以增加骨膜蛋白的水平,高水平的骨膜蛋白再以自分泌或旁分泌的方式参与 FVM 的形成^[11];有研究提示,注入骨膜蛋白特异性中和抗体可以延缓眼底病变的发展^[12]。

黏附分子在糖尿病及其并发症的发展过程中起着一定的作用,黏附分子家族庞大,包括选择素家族、钙黏附素家族、整合素家族等^[13]。E 钙黏附素是一种抑制肿瘤侵入和转移的黏附分子蛋白,在维持正常上

皮组织形态的稳定中有着强大的作用,它的功能障碍和结构缺失将会导致上皮细胞发生病变,在血管内破损、毛细血管堵塞及新生血管的生成中起关键作用^[14]。在糖尿病视网膜病变的患者体内发现 E 钙黏附素水平显著增高,相关研究发现其水平与糖尿病类型和患病时间无关^[15],在视网膜脱离病变或玻璃体出血时,E 钙黏附素水平无明显差别,提示分子炎症机制对于糖尿病视网膜病变患者的新生血管生成和纤维化过程中有着一定作用。对于 2 型糖尿病患者,可以通过抑制 E 钙黏附素的相关表达,降低内皮细胞激活、糖化清蛋白等,起到防止糖尿病并发症的作用^[16]。国外相关研究发现,糖尿病视网膜病变患者的 E 钙黏附素存在过度表达的现象^[17]。

本研究发现,糖尿病视网膜病变患者血清骨膜蛋白与 E 钙黏附素水平与对照组相比有明显升高,且随病症加重有增加趋势,血清骨膜蛋白、E 钙黏附素水平与糖尿病视网膜病变的发展呈正相关。Logistic 回归分析显示,高血压、HOMA-IR、骨膜蛋白与 E 钙黏附素是 2 型糖尿病患者视网膜病变患者的危险因素,密切监测这些指标的水平变化,指标升高提示可能会增加糖尿病视网膜病变发生的概率。

参考文献

[1] 杨宇,田敏,吕红彬. 糖尿病视网膜病变的治疗进展[J]. 眼科新进展,2015,35(5):497-500.

[2] 张凤俊,易敬林,李晶明,等. 糖尿病视网膜病变发病机制研究进展[J]. 眼科新进展,2016,36(6):584-587.

[3] 韩姬,王玲,刘伟仙,等. 康柏西普玻璃体腔注射对糖尿病视网膜病变患者视力的影响[J]. 中国全科医学,2015,18(5):502-506.

[4] 黎晓新. 学习推广中国糖尿病视网膜病变防治指南,科学规范防治糖尿病视网膜病变[J]. 中华眼底病杂志,2015,31(2):117-120.

[5] 牛艳清,肖鹏,王云峰. VEGF 与 EMT 相关蛋白 E-cadherin 在 NSCLC 中的表达及意义[J]. 医学与哲学(B), 2015,36(11):64-66.

[6] 李文娟,单武强,张小强. 羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变的临床效果及对 Periostin,VEGF 表达的影响[J]. 临

- 床眼科杂志, 2017, 25(5): 401-404.
- [7] 韩林峰, 柯根杰, 王林, 等. 全视网膜激光凝对增生型糖尿病视网膜病变视网膜前膜中环氧化酶-2, 血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(2): 140-143.
- [8] 金佩瑶, 彭金娟, 邹海东, 等. 上海市新泾社区 2 型糖尿病患者 5 年随访的前瞻性调查研究 1. 糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿的发病率及危险因素[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(4): 363-367.
- [9] DING Y, GE Q, QU H, et al. Increased serum periostin concentrations are associated with the presence of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(8): 937-945.
- [10] TACHIBANA T, YOSHIDA S, KUBO Y, et al. Reduced vitreal concentration of periostin after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. Acta Ophthalmol (Copenh), 2016, 94(1): e81-e82.
- [11] SATIRAPOJ B, TASSANASORN S, CHAROENPITAKC HAI M, et al. Periostin as a tissue and urinary biomarker of renal injury in type 2 diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0124055.
- [12] AMIN Z A, ISLAM Q U, MEHBOOB M A. Comparison of serum lipid profile in Type-2 Diabetics with and without retinopathy in Pakistani population[J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(6): 1349-1353.
- [13] 赵定学, 苗云凤, 龚必锋. 高血压合并糖尿病患者黏附分子与炎症因子水平变化[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(1): 72-74.
- [14] 刘云云, 王保军, 齐战. 肺鳞癌和腺癌中 E-钙黏附素和基质金属蛋白酶-9 的病理意义[J]. 河北医药, 2016, 38(24): 3690-3694.
- [15] 范玲玲, 颜华. FTY720 对糖尿病大鼠视网膜血管内白细胞黏附和血管通透性的影响[J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(2): 163-168.
- [16] 宋虎平, 朱琦, 吴琼, 等. 缺氧诱导因子 1 α 特异性小干扰 RNA 对早期糖尿病大鼠视网膜白细胞黏附及髓样细胞活性的影响[J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(5): 351-355.
- [17] RODRÍGUEZ-CARRIZALEZ A D, CASTELLANOS-GONZÁLEZ J A, MARTÍNEZ-ROMERO E C, et al. The effect of ubiquinone and combined antioxidant therapy on oxidative stress markers in non-proliferative diabetic retinopathy: a phase II a, randomized, double-blind, and placebo-controlled study[J]. Redox Report, 2016, 21(4): 155-163.

(收稿日期: 2018-12-22 修回日期: 2019-03-16)

• 短篇论著 •

CRP、PTX-3 联合 CPIS 在呼吸机相关性肺炎中的研究

熊 英¹, 马 芹²

(1. 湖北省宜昌市妇幼保健院检验科, 湖北宜昌 443000; 2. 湖北省宜昌市中心人民医院检验科, 湖北宜昌 443000)

摘要:目的 通过探讨 C-反应蛋白(CRP)、穿透素-3(PTX-3)联合临床肺部感染评分(CPIS)在呼吸机相关性肺炎中的价值, 以为临床呼吸机相关性肺炎的诊断和治疗提供临床依据。**方法** 选取 300 例入住湖北省宜昌市妇幼保健院确诊为呼吸机相关性肺炎患者和同期入住该院的 225 例机械通气未感染者作为呼吸机相关性肺炎组 and 对照组, 比较两组患者血清 CRP、PTX-3 水平和 CPIS 评分, 绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 CRP、PTX-3 水平和 CPIS 对呼吸机相关性肺炎患者的诊断价值。**结果** 呼吸机相关性肺炎组患者血清 CRP、PTX-3 水平和 CPIS 评分均明显高于对照组($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, CRP、PTX-3 水平和 CPIS 评分的 ROC 曲线下面积分别为 0.91、0.89 和 0.95, 诊断灵敏度分别为 87.6%、80.6%和 83.6%, 特异度分别为 70.5%、82.5%和 72.5%。**结论** CRP、PTX-3 水平联合 CPIS 评分对呼吸机相关性肺炎有较高诊断价值, 可提高呼吸机相关性肺炎诊断的灵敏度和特异度, 具有一定的临床应用价值。

关键词: C-反应蛋白; 穿透素-3; 临床肺部感染评分; 呼吸机相关性肺炎**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.13.025**中图法分类号:** R446.1, R563.1**文章编号:** 1673-4130(2019)13-1630-04**文献标识码:** B

呼吸机相关性肺炎是一种由多种病原菌感染引起的在气管插管下行机械通气大于 48 h 至拔管后 48 h 内发生的医院内获得性肺炎, 可导致临床住院时间延长、机械通气失败、预后不良, 甚至危及患者生命。目前, 对呼吸机相关性肺炎病原菌的检测尚缺乏比较

快速理想的诊断方法。因此, 对呼吸机相关性肺炎进行早期诊断和病情评估, 有利于降低呼吸机相关性肺炎的发生率和病死率。

C-反应蛋白(CRP)是肝脏在感染、组织损伤和坏死等各种不良刺激下产生的急性时相蛋白, 特别在细