



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.011

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.011

· 论著 ·

# 血清维生素 E 结合蛋白与糖尿病视网膜病变的相关性研究

李娜 李宝新 田茜 张云良 张玛丽 李杰 常文龙 郭淑芹

**【摘要】** 目的 探讨血清维生素 E 结合蛋白 (AFM) 与糖尿病视网膜病变 (DR) 的关系。方法 选取 2 型糖尿病 (T2DM) 患者 185 例和正常对照组 (NC 组) 受试者 55 例, 将 T2DM 患者分为单纯 T2DM 组 (61 例)、非增殖期糖尿病视网膜病变组 (NPDR 组, 65 例) 和增殖期糖尿病视网膜病变组 (PDR 组, 59 例), 收集所有受试者的一般资料, 包括年龄、性别、T2DM 病程、身高、体重、收缩压 (SBP) 及舒张压 (DBP), 计算 BMI; 检测所有受试者的总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、AST、ALT、血肌酐 (Scr)、空腹静脉血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 及空腹胰岛素 (FINS) 水平。采用稳态模型评估法计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), 采用酶联免疫吸附试验检测血清 AFM 水平, 对所有结果进行比较分析。结果 与 NC 组比较, 单纯 T2DM 组、NPDR 组、PDR 组患者的 FPG、HbA1c、HOMA-IR 依次升高 ( $P < 0.05$ ); 与 NC 组比较, 单纯 T2DM 组患者血清 AFM 水平明显升高, NPDR 组和 PDR 组患者血清 AFM 水平明显高于单纯 T2DM 组 ( $P < 0.05$ )。T2DM 患者 AFM 水平与 DR 程度、T2DM 病程、BMI、TG、LDL-C、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 均呈正相关, FPG、TG、HbA1c、HOMA-IR、LDL-C 为血清 AFM 水平的独立影响因素, AFM 水平升高为 DR 的危险因素 ( $P$  均  $< 0.05$ )。结论 DR 患者血清 AFM 水平明显升高, AFM 可能与 DR 的发生发展相关, 且 AFM 水平可能与胰岛素抵抗及糖脂代谢有一定相关性。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 糖尿病视网膜病变; 维生素 E 结合蛋白; 相关性

糖尿病视网膜病变 (DR) 是长期慢性高血糖导致视网膜血管损伤的一种疾病, 胰岛素抵抗 (IR) 及糖脂代谢可加重其进展<sup>[1]</sup>。维生素 E 结合蛋白 (AFM) 作为血清白蛋白基因家族的新成员, 可与维生素 E 特异性结合, 参与抗细胞凋亡、氧化应激、免疫及炎症反应等过程, 且与 IR、糖尿病及代谢综合征关系密切<sup>[2]</sup>。研究发现, AFM 可能为 DR 的潜在风险标志物<sup>[3]</sup>, 但其在 DR 患者体内的表达情况尚不清楚。本研究旨在测定不同时期 DR 患者血清 AFM 的水平变化, 并探讨其与 DR 的相关性。

## 对象与方法

1. 对象: 选取 2017 年 11 月 ~ 2018 年 12 月于保定市第一中心医院内分泌科住院的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者 185 例, 所有患者均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊

断标准<sup>[4]</sup>。根据 2002 年国际临床 DR 分期标准<sup>[5]</sup>将所有患者分为单纯 T2DM 组 (61 例)、非增殖期糖尿病视网膜病变组 (NPDR 组, 65 例) 和增殖期糖尿病视网膜病变组 (PDR 组, 59 例), 其中单纯 T2DM 组男 30 例, 女 31 例, 年龄 38 ~ 70 岁, 平均年龄 ( $53.66 \pm 9.40$ ) 岁; NPDR 组男 32 例, 女 33 例, 年龄 39 ~ 67 岁, 平均年龄 ( $53.48 \pm 6.65$ ) 岁; PDR 组男 30 例, 女 29 例, 年龄 41 ~ 69 岁, 平均年龄 ( $54.49 \pm 7.31$ ) 岁。纳入同期于保定市第一中心医院体检的健康体检者 55 例作为正常对照组 (NC 组), 男 27 例, 女 28 例, 年龄 40 ~ 66 岁, 平均年龄 ( $51.95 \pm 7.39$ ) 岁。排除标准: 糖尿病急性并发症者; 眼外伤及由其他原因引起的视网膜病变者; 已行全视网膜激光光凝术者; 合并严重心脏、脑等重要器官疾病、血液系统疾病、肝肾功能异常及肿瘤者。本研究经保定市第一中心医院伦理委员会批准, 所有受试者均签署知情同意书。

## 2. 方法

(1) 一般资料收集: 包括所有受试者的年龄、性别、T2DM 病程、身高、体重、收缩压 (SBP) 及舒张压 (DBP), 计算 BMI。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81500644); 河北省医学适用技术跟踪项目 (G2019012)

作者单位: 067000 河北承德, 承德医学院研究生学院 (李娜、田茜); 保定市第一中心医院内分泌科 河北省光学感知技术创新中心 (李宝新、张云良、张玛丽、李杰、常文龙、郭淑芹)

通讯作者: 郭淑芹, E-mail: gsqnf@163.com

(2) 血清学指标检测:检测所有受试者总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、AST、ALT、血肌酐(Scr)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)及空腹胰岛素(FINS)水平。采用稳态模型评估法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)<sup>[6]</sup>,  $HOMA-IR = FINS(mU/L) \times FPG(mmol/L) / 22.5$ 。采用酶联免疫吸附试验检测血清 AFM 水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 LSD 检验。采用 Pearson 相关分析和多元线性逐步回归分析法探讨血清 AFM 的影响因素,采用 logistic 回归分析探讨 DR 与 AFM 的关系。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1.4 组受试者一般临床资料比较:4 组受试者的性别、年龄、BMI、SBP、DBP 比较差异均无统计学意义,且单纯 T2DM 组、NPDR 组及 PDR 组患者的 T2DM 病程比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2.4 组受试者血清学指标比较:4 组受试者血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C、AST、ALT、Scr、FINS 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与 NC 组比较,单纯 T2DM 组、NPDR 组、PDR 组患者的 FPG、HbA1c、HOMA-IR 依次升高,PDR 组最高( $P < 0.05$ );与 NC 组比较,单纯 T2DM 组患者血清 AFM 水平明显升高,NPDR 组和 PDR 组患者血清 AFM 水平明显高于单纯 T2DM 组( $P < 0.05$ ),

但 NPDR 组和 PDR 组患者的血清 AFM 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

3. 血清 AFM 与各指标的 Pearson 相关分析结果:T2DM 患者血清 AFM 水平与 DR 程度、T2DM 病程、BMI、TG、LDL-C、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 均呈正相关( $P < 0.05$ );与年龄、SBP、DBP、TC、HDL-C、AST、ALT、Scr 无明显相关性( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 T2DM 患者血清 AFM 与各指标的 Pearson 相关分析结果

指标	r 值	P 值
DR 程度	0.445	<0.001
年龄	0.024	0.374
T2DM 病程	0.133	0.035
BMI	0.591	<0.001
SBP	0.120	0.051
DBP	0.073	0.161
TC	0.088	0.118
TG	0.713	<0.001
LDL-C	0.536	<0.001
HDL-C	-0.098	0.092
AST	0.046	0.269
ALT	0.013	0.252
Scr	0.117	0.057
FPG	0.801	<0.001
HbA1c	0.790	<0.001
FINS	0.147	0.023
HOMA-IR	0.642	<0.001

4. 血清 AFM 水平与各影响因素的多元线性逐步回归分析结果:以 AFM 水平为因变量,以 T2DM 病程、BMI、TG、LDL-C、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 为自变量,行多元线性逐步回归分析,结果显示,FPG、TG、

表 1 4 组受试者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (年)	T2DM 病程 (年)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
NC 组	55	27/28	51.95 ± 7.39	-	25.58 ± 1.32	120.58 ± 13.31	76.71 ± 8.94
单纯 T2DM 组	61	30/31	53.66 ± 9.40	10.07 ± 3.41	25.59 ± 2.56	123.51 ± 14.61	77.11 ± 9.95
NPDR 组	65	32/33	53.48 ± 6.65	11.02 ± 3.88	25.96 ± 3.06	125.94 ± 14.46	78.06 ± 10.15
PDR 组	59	30/29	54.49 ± 7.31	10.36 ± 3.96	26.19 ± 3.60	126.85 ± 15.03	79.07 ± 9.77

表 2 4 组受试者血清学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)
NC 组	55	4.72 ± 0.63	1.91 ± 0.32	2.52 ± 0.65	1.38 ± 0.16	20.42 ± 4.87	23.11 ± 8.17
单纯 T2DM 组	61	4.80 ± 1.04	1.89 ± 0.47	2.50 ± 0.64	1.39 ± 0.14	19.73 ± 4.55	23.16 ± 7.77
NPDR 组	65	4.88 ± 0.91	2.04 ± 0.41	2.50 ± 0.64	1.38 ± 0.17	19.06 ± 5.13	22.50 ± 8.38
PDR 组	59	4.92 ± 1.18	2.10 ± 0.62	2.46 ± 0.71	1.41 ± 0.18	18.71 ± 6.05	22.66 ± 7.33

  

组别	例数	Scr (μmol/L)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	FINS (mU/L)	HOMA-IR	AFM (mg/L)
NC 组	55	71.74 ± 11.05	5.49 ± 1.25	4.64 ± 0.62	7.95 ± 2.81	1.89 ± 0.65	68.55 ± 12.26
单纯 T2DM 组	61	72.62 ± 9.65	8.61 ± 2.49 <sup>a</sup>	8.34 ± 2.31 <sup>a</sup>	8.69 ± 3.06	3.31 ± 1.40 <sup>a</sup>	80.28 ± 14.46 <sup>a</sup>
NPDR 组	65	72.61 ± 11.57	9.58 ± 1.62 <sup>ab</sup>	10.38 ± 1.62 <sup>ab</sup>	8.88 ± 3.17	3.85 ± 1.75 <sup>ab</sup>	92.82 ± 12.04 <sup>ab</sup>
PDR 组	59	72.70 ± 15.83	11.27 ± 3.09 <sup>abc</sup>	11.38 ± 2.91 <sup>abc</sup>	9.06 ± 2.96	4.43 ± 1.56 <sup>abc</sup>	97.23 ± 14.71 <sup>ab</sup>

注:与 NC 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与单纯 T2DM 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 NPDR 组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$

HbA1c、HOMA-IR、LDL-C 为 T2DM 患者血清 AFM 水平的独立影响因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 T2DM 患者血清 AFM 水平与各影响因素的多元线性逐步回归分析

变量	B 值	S. E.	B' 值	95% CI	t 值	P 值
FPG	2.176	0.272	0.377	1.638 ~ 2.713	7.990	<0.001
TG	7.214	1.380	0.238	4.491 ~ 9.938	5.228	<0.001
HbA1c	1.734	0.287	0.295	1.168 ~ 2.300	6.041	<0.001
HOMA-IR	0.934	0.401	0.099	0.143 ~ 1.725	2.330	0.021
LDL-C	2.116	0.936	0.090	0.269 ~ 3.964	2.260	0.025

5. 血清 AFM 水平与 DR 的 logistic 回归分析结果: 以有无 DR 为因变量, AFM 为自变量行二元 logistic 回归分析, 结果显示, T2DM 患者血清 AFM 水平升高为 DR 的危险因素(95% CI 1.049 ~ 1.106,  $P < 0.001$ )。

## 讨 论

DR 是糖尿病的一种特异性并发症, 长期的高血糖、血脂代谢紊乱及 IR 可破坏血-视网膜屏障, 致使患者视力下降、视野缺损及视网膜剥离<sup>[7]</sup>。DR 因早期无明显临床症状易被人们忽视, 一旦病情发展, 将导致不可逆性失明, 严重影响患者的生活质量。由于对 DR 患者作出早期诊断和治疗可显著降低其视力丧失的风险, 因此, 探讨 DR 的发病机制、寻找 DR 的血清学标志物具有重要意义。本研究以不同病情严重程度的 DR 患者为研究对象, 测定其血清 AFM 水平变化, 为 DR 的早期诊疗提供参考。

AFM 是一种分子量为 87 kDa 的糖蛋白, 主要由肝脏合成, 并分泌到血液中, 也存在于脑、心脏、肾脏、睾丸和卵巢中<sup>[8]</sup>。既往研究发现, AFM 在氧化应激、免疫及炎症反应中发挥一定作用<sup>[9]</sup>, 还可通过升高血糖和血压、改变血脂分布和 BMI 等影响代谢综合征的相关参数<sup>[10]</sup>。本研究通过检测健康体检者及单纯 T2DM、NPDR、PDR 患者血清 AFM 水平发现, 与健康者比较, T2DM 患者的血清 AFM 水平明显升高, 提示 AFM 可能在糖尿病的发病机制中起一定作用。流行病学研究结果发现, AFM 水平升高与 T2DM 患病率升高及 IR 相关<sup>[11]</sup>, 通过采用高效液相色谱-串联质谱法测定 AFM 浓度, 一般线性模型评估血浆 AFM 和 HOMA-IR 之间的关联发现, AFM 水平与 HOMA-IR 呈显著正相关<sup>[12]</sup>。IR 为 T2DM 的主要发病机制, T2DM 进一步发展可导致 DR 的发生, 而 IR 可通过促进炎症反应、抑制一氧化氮释放、影响氧化应激等多种途径损伤视网膜<sup>[13]</sup>。本研究结果显示, DR 组患者 AFM 水平较单纯 T2DM 组明显升高, 且与 HOMA-IR 呈正相关, 提示 AFM 可能与 DR 的发病过程密切相关。有动物实验研究发现, 与年龄、性别匹配野生型小鼠比较, 过表达人 afamin

基因的转基因小鼠的体重明显增加, 血液中脂质和葡萄糖水平明显升高<sup>[14]</sup>, 表明 AFM 在体重、血脂、血糖的调节过程中发挥重要作用。本研究相关性分析结果显示, T2DM 患者血清 AFM 水平与 DR 程度、T2DM 病程、BMI、TG、LDL-C、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 均呈正相关。进一步行多元线性逐步回归分析发现, FPG、TG、HbA1c、HOMA-IR、LDL-C 为 T2DM 患者血清 AFM 水平的独立影响因素, 进一步说明控制血糖水平、降低血脂及改善 IR 可能影响 AFM 在体内的表达。Logistic 回归分析结果显示, AFM 为 DR 的危险因素, 提示 T2DM 患者 AFM 水平升高可能会加重 DR 进展。

综上所述, DR 患者血清 AFM 水平较单纯 T2DM 患者明显升高, 且与 FPG、TG、HbA1c、HOMA-IR 及 LDL-C 相关, AFM 为 DR 的危险因素, 提示 AFM 可能在 DR 的发生发展中起重要作用, 且 AFM 水平可能与 IR 及糖脂代谢有一定相关性, 但其具体机制有待进一步研究。AFM 可能作为 DR 发病的独立预测因子, 有助于 DR 的早期诊断, 对于 DR 的防治有重要临床意义。

## 参 考 文 献

- [1] 鞠海兵, 张福仙, 王爽, 等. 非诺贝特对糖尿病视网膜病变患者血清脑源性神经营养因子的影响[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(12): 826-827.
- [2] Naschberger A, Orry A, Lechner S, et al. Structural evidence for a role of the multi-functional human glycoprotein Afamin in Wnt transport [J]. Structure, 2017, 25(12): 1907-1915.
- [3] Lu CH, Lin ST, Chou HC, et al. Proteomic analysis of retinopathy-related plasma biomarkers in diabetic patients [J]. Arch Biochem Biophys, 2013, 529(2): 146-156.
- [4] 姚琪, 李宝新, 郭淑芹, 等. 不同体重指数 2 型糖尿病患者血清甘丙肽水平的变化[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(4): 246-249.
- [5] 刘娜, 郭志新, 梁登耀, 等. 2 型糖尿病患者血清 betatrophin 水平变化及其与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 中华眼底病杂志, 2018, 34(4): 352-357.
- [6] 权海侠, 闫妮, 戚仁娟, 等. 肥胖的非糖尿病患者胰岛素抵抗与促甲状腺激素水平的关系[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(4): 243-246.
- [7] 段苗, 胡亚耘, 叶正华, 等. 糖尿病视网膜病变的相关危险因素研究[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(9): 632-633.
- [8] Köninger A, Iannaccone A, Hajder E, et al. Afamin predicts gestational diabetes in polycystic ovary syndrome patients preconceptionally [J]. Endocr Connect, 2019, 8(5): 616-624.
- [9] 曾伯石, 周青山. 血清 Afamin 在冠心病中临床意义[J]. 西南国防医药, 2016, 26(12): 1437-1439.
- [10] Köninger A, Mathan A, Mach P, et al. Is Afamin a novel biomarker for gestational diabetes mellitus? A pilot study [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16(1): 30-40.
- [11] Kollerits B, Lamina C, Huth C, et al. Plasma concentrations of Afamin are associated with prevalent and incident type 2 diabetes: a pooled analysis in more than 20,000 individuals [J]. Diabetes Care, 2017, 40(10): 1386-1393.
- [12] Kaburagi Y, Takahashi E, Kajio H, et al. Urinary afamin levels are associated with the progression of diabetic nephropathy [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 147: 37-46.
- [13] Li YY, Yang XF, Gu H, et al. The relationship between insulin resistance/ $\beta$ -cell dysfunction and diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: the Desheng Diabetic Eye Study [J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11(3): 493-500.
- [14] Tramontana A, Dieplinger B, Stangl G, et al. First trimester serum Afamin concentrations are associated with the development of pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus in pregnant women [J]. Clin Chim Acta, 2018, 476: 160-166.

(收稿日期: 2019-05-27)

(本文编辑: 余晓曼)