

血清 asprosin 与糖尿病视网膜病变的相关性研究

黄庆先 胡文超 何兰杰

山东大学齐鲁医院青岛院区内分泌科 266035

通信作者:胡文超, Email: tjmuhwc@126.com

【摘要】 目的 探讨糖尿病视网膜病变患者血清 asprosin 水平与糖尿病视网膜病变的相关性。**方法** 纳入 2018 年 10 月—2019 年 4 月在山东大学齐鲁医院内分泌科就诊的 120 例 2 型糖尿病患者(2 型糖尿病组)和 34 名健康对照者(对照组)。糖尿病患者根据眼底检查结果分为无视网膜病变的糖尿病组(52 例)、非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR)组(42 例)和增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)组(26 例),测量身高、体重、血压。空腹 8 h 后抽取静脉血,检测血脂、糖化血红蛋白,酶联免疫吸附法检测血清 asprosin 水平。**结果** 2 型糖尿病组血清 asprosin 高于健康对照组, PDR 组血清 asprosin 高于其他两组糖尿病患者, 而 NPDR 组血清 asprosin 也明显高于无视网膜病变的糖尿病组($F=35.526, P=0.000$)。Logistic 回归分析显示, 血清 asprosin 是糖尿病视网膜病变发病的独立危险因素($OR=1.268, 95\% CI: 1.121 \sim 1.435, P=0.000$)。**结论** 糖尿病视网膜病变患者的血清 asprosin 升高, 且 asprosin 升高是糖尿病视网膜病变的危险因素。

【关键词】 Asprosin; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200311-03027

Association of serum asprosin concentrations with diabetic retinopathy Huang Qingxian, Hu Wenchao, He Lanjie. Department of Endocrinology, Qilu Hospital (Qingdao), Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Qingdao 266035, China

Corresponding author: Hu Wenchao, Email: tjmuhwc@126.com

【Abstract】 Objective To determine the association between serum asprosin levels with diabetic retinopathy. **Methods** A total of 120 type 2 diabetes (T2DM) patients (T2DM group) who were enrolled from the inpatients of the Department of Endocrinology, Qilu Hospital of Shandong University from October, 2018 to April, 2019 and 34 control subjects (control group) were enrolled. Diabetic patients were then divided into T2DM patients without diabetic retinopathy group ($n=52$), non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) group ($n=42$), and proliferative diabetic retinopathy (PDR) group ($n=26$). Height, weight, and blood pressure were measured. Venous blood were abstracted from all subjects after fasting for 8 hours. Then serum lipid and glycosylated hemoglobin were assessed. Serum asprosin levels were assessed using enzyme linked immunosorbent assay. **Results** Serum asprosin level was significantly higher in the diabetic groups than that in control group. Serum asprosin level was significantly increased in PDR group compared with the other two T2DM groups. In addition, compared with diabetic patients without diabetic retinopathy group, serum asprosin level was significantly increased in NPDR group ($F=35.526, P=0.000$). Logistic regression analysis demonstrated that serum asprosin was an independent risk factor of diabetic retinopathy ($OR=1.268, 95\% CI: 1.121-1.435, P=0.000$). **Conclusion** Serum asprosin level is elevated in diabetic retinopathy patients. Serum asprosin is correlated with diabetic retinopathy.

【Key words】 Asprosin; Diabetic retinopathy; Diabetes mellitus

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200311-03027

糖尿病视网膜病变是发展中国家致盲的首要因素,表现为视网膜微血管系统异常、视网膜血管通透性增加和眼内血管增殖^[1-2]。糖尿病视网膜病变,尤其是增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)的发病机制并不是很明确。研究发现,高血糖在视网膜血管损伤过程中发挥重要作用。许多代谢通路,包括多元醇、糖基化终末产物、蛋白激酶 C 和己糖胺通路都与高血糖诱导的视网膜血管损伤有关^[3]。

Asprosin 是一种新发现的脂肪因子,是原纤维蛋白的 C 末端裂解产物^[4]。Asprosin 通过 G 蛋白-蛋白激酶 A(PKA)依赖性信号通路诱导肝糖异生,促进肝糖输出,导致血清胰岛素和血糖升高^[4]。研究发现,2 型糖尿病(T2DM)患者血清 asprosin 水平升高^[5-7]。目前的研究多集中于 asprosin 与糖尿病的关系,尚无研究涉及 asprosin 与糖尿病微血管并发症的联系。因此,本研究旨在探讨血清 asprosin 与糖尿病视网膜病变的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 10 月—2019 年 4 月在山东大学齐鲁医院内分泌科就诊的住院 T2DM 患者 120 例,所有入选 T2DM 患者诊断均符合 1999 年 WHO 的诊断标准。

本研究纳入 120 例 T2DM 患者(T2DM 组)和 34 名健康对照者(对照组),两组的年龄、性别匹配。根据眼底检查结果,将糖尿病患者分为 3 个亚组:无视网膜病变的 T2DM 组(52 例)、非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR)组(42 例)和 PDR 组(26 例)。糖尿病视网膜病变诊断标准参考 2002 年《糖尿病视网膜病变的国际临床分级标准》^[8]:(1) NPDR 患者诊断标准:仅见微动脉瘤,或 4 个象限内可见 20 处以上的视网膜内出血,或 2 个或以上象限发现视网膜静脉呈串珠样改变,或 1 个或以上象限有明显的视网膜内微血管异常。(2) PDR 诊断标准:明显的新生血管形成、视网膜前出血或玻璃体出血。排除标准是有眼内手术史、其他眼部疾病、心脑血管、恶性肿瘤疾病病史,受检前 2 周有明确感染史等。对照组均无糖尿病家族史及急、慢性心脑血管疾病,无眼部疾病等。

本研究获得医院伦理委员会的批准(2018QLHSD0024),所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 所有患者均测量身高、体重,计算体重指数=体重(kg)/身高(m)²。患者平静休息

至少 15 min 后采用台式血压计测定血压。

1.2.2 生化指标检测 所有研究对象晚餐后禁食至少 8 h,次日空腹取静脉血。离心后留取血清检测血脂和 HbA1c,采用全自动生化分析仪测定甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)等生化指标,高效液相法测定 HbA1c。

1.2.3 血清 asprosin 浓度测定 使用 EDTA 抗凝管抽取 3 ml 静脉血,立即以 1 000 r/min($r=10$ cm)离心 20 min,将分离的血清置于 -80°C 保存,待测定时将所有标本置于 37°C 恒温水槽中复融。Asprosin 试剂盒购买于 Aviscera Biosciences 公司,酶联免疫吸附法测定血清 asprosin 水平,具体检测方法根据试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料使用卡方检验,正态分布的计量资料使用单因素方差分析,logistic 回归分析方法血清 asprosin 与糖尿病视网膜病变的关系, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线的临床资料 与对照组相比,T2DM 组收缩压、HbA1c、甘油三酯明显升高,而 HDL-C 明显降低(P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 血清 asprosin 水平比较 T2DM 组血清 asprosin 明显高于对照组,PDR 组血清 asprosin 也明显高于无视网膜病变的 T2DM 组以及 NPDR 组。另外,与无视网膜病变的 T2DM 组相比,NPDR 组血清 asprosin 显著升高,差异有统计学意义,见表 1。

2.3 Logistic 回归分析 与无视网膜病变的 T2DM 组相比,有糖尿病视网膜病变患者的血清 asprosin 水平显著升高[(15.78 ± 3.13) $\mu\text{g/L}$ 比 (18.23 ± 3.19) $\mu\text{g/L}$]。单因素 logistic 回归分析显示,收缩压、舒张压、LDL-C 和血清 asprosin 是糖尿病视网膜病变发病的危险因素,见表 2;而进一步多因素 logistic 回归分析显示,血清 asprosin 与糖尿病视网膜病变的发病风险增加有关,见表 3。

3 讨论

Asprosin 是一种新发现的脂肪因子,通过 G 蛋白-cAMP-蛋白激酶 A 途径增加肝细胞葡萄糖释放,然后引起血浆葡萄糖和胰岛素水平升高^[4]。Lee 等^[9]报道,棕榈酸处理小鼠胰岛 β 细胞,可增加胰岛 β 细胞的炎性标志物,并降低葡萄糖刺激的胰岛

表 1 糖尿病与对照组各临床指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	体重指数(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	HbA1c(%)
对照组	34	57.03 ± 7.29	19/15	25.26 ± 2.09	125.76 ± 10.33	80.00 ± 8.17	5.05 ± 0.74
无视网膜病变的糖尿病组	52	55.42 ± 10.67	28/24	26.5 ± 4.17	134.04 ± 18.97 ^a	81.54 ± 13.74	8.57 ± 2.07 ^a
NPDR 组	42	60.55 ± 11.6 ^b	24/18	26.42 ± 4.01 ^a	146.67 ± 30.5 ^{ab}	88.57 ± 22.18 ^{ab}	9.00 ± 1.81 ^a
PDR 组	26	56.73 ± 7.42	13/13	26.15 ± 4.07	142.88 ± 18.88 ^a	87.88 ± 14.01	8.12 ± 1.82 ^{ac}
F/χ^2		2.198	0.119	0.852	6.943	2.877	38.650
P 值		0.091	0.947	0.467	0.000	0.038	0.000

组别	例数	甘油三酯(mmol/L)	胆固醇(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	asprosin(μg/L)
对照组	34	1.2 ± 0.61	5.19 ± 1.00	1.41 ± 0.29	3.37 ± 0.79	12.02 ± 3.02
无视网膜病变的糖尿病组	52	1.76 ± 0.96 ^a	5.05 ± 0.95	1.17 ± 0.27 ^a	3.33 ± 0.79	15.78 ± 3.13 ^a
NPDR 组	42	1.78 ± 0.87 ^a	5.44 ± 1.20	1.11 ± 0.20 ^a	3.76 ± 1.09 ^b	17.27 ± 3.19 ^a
PDR 组	26	1.87 ± 1.03 ^a	5.28 ± 1.04	1.15 ± 0.28 ^a	3.53 ± 0.87	19.78 ± 2.55 ^{abc}
F/χ^2		4.049	1.109	9.910	2.047	35.526
P 值		0.008	0.347	0.000	0.110	0.000

注:NPDR:非增殖性糖尿病视网膜病变;PDR:增殖性糖尿病视网膜病变;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;与对照组相比,^a $P < 0.05$;与无视网膜病变的糖尿病组相比,^b $P < 0.05$;与 NPDR 组相比,^c $P < 0.05$;1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 单因素 logistic 回归分析糖尿病视网膜病变的危险因素

临床指标	β 值	SE 值	Wald 值	OR(95% CI)	P 值
年龄(岁)	0.034	0.018	3.450	1.035(0.998 ~ 1.073)	0.063
性别(男/女)	-0.023	0.370	0.004	0.977(0.474 ~ 2.017)	0.951
体重指数(kg/m ²)	-0.011	0.046	0.059	0.989(0.904 ~ 1.082)	0.808
收缩压(mmHg)	0.022	0.009	5.952	1.022(1.004 ~ 1.040)	0.015
舒张压(mmHg)	0.027	0.013	4.241	1.028(1.001 ~ 1.055)	0.039
HbA1c(%)	0.025	0.096	0.067	1.025(0.849 ~ 1.237)	0.796
甘油三酯(mmol/L)	0.065	0.199	0.107	1.067(0.723 ~ 1.576)	0.744
胆固醇(mmol/L)	0.300	0.181	2.741	1.350(0.946 ~ 1.926)	0.098
HDL-C(mmol/L)	-0.750	0.744	1.016	0.472(0.110 ~ 2.030)	0.313
LDL-C(mmol/L)	0.424	0.216	3.860	1.529(1.001 ~ 2.334)	0.049
asprosin(μg/L)	0.237	0.063	14.170	1.268(1.121 ~ 1.435)	0.000

注:LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇

表 3 多因素 logistic 回归分析糖尿病视网膜病变的危险因素

临床指标	β 值	SE 值	Wald 值	OR(95% CI)	P 值
年龄(岁)					
性别(男/女)					
体重指数(kg/m ²)					
收缩压(mmHg)	0.014	0.015	0.891	1.014(0.985 ~ 1.043)	0.345
舒张压(mmHg)	0.009	0.021	0.181	1.009(0.968 ~ 1.052)	0.671
HbA1c(%)					
甘油三酯(mmol/L)					
胆固醇(mmol/L)					
HDL-C(mmol/L)					
LDL-C(mmol/L)	0.355	0.236	2.258	1.426(0.898 ~ 2.266)	0.133
asprosin(μg/L)	0.240	0.067	12.927	1.271(1.115 ~ 1.448)	<0.001

注:LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇

素分泌和细胞活力。而抑制 asprosin 则可以逆转上述变化,改善胰岛素分泌和降低胰岛 β 细胞的炎性反应^[9]。表明 asprosin 诱导 β 细胞的炎性反应,导致 β 细胞功能障碍。此外,应用 asprosin 处理骨骼肌,可以抑制胰岛素受体底物 1 和蛋白激酶 B 磷酸化,

减少骨骼肌的葡萄糖摄取,表明 asprosin 降低骨骼肌的胰岛素敏感性^[10]。以上研究表明,asprosin 与胰岛 β 细胞功能以及胰岛素分泌密切相关,可能作为 T2DM 治疗的新靶点。

最近的研究表明,血清 asprosin 与糖尿病相关。

与对照组相比,成年T2DM患者的血清asprosin水平显著增加^[5-7]。此外,与正常糖耐量组相比,糖耐量异常组血清asprosin水平显著升高^[11]。但目前尚没有研究探讨1型糖尿病患者和正常对照者之间血清asprosin的差异,需要后续研究进一步明确。此外,Groener等^[12]研究显示,无症状性低血糖患者与存在症状性低血糖患者相比,血清asprosin水平没有差异。与正常孕妇相比,妊娠糖尿病孕妇血清asprosin水平显著升高^[13]。而且,与对照组相比,妊娠糖尿病孕妇的新生儿动脉血中asprosin水平明显更高^[13]。另有研究证实,血清asprosin与空腹血糖、HbA1c呈正相关,提示血清asprosin与血糖相关指标有关^[6,11]。以上研究均提示,血清asprosin与糖尿病有关,可作为糖尿病诊断的血清学标志物。

在因不稳定心绞痛而住院的患者中,与入院时相比,患者在冠状动脉造影后24 h血清asprosin水平升高^[14]。并且,血清asprosin水平与syntax评分(评估冠状动脉疾病狭窄程度的评分系统)呈正相关^[14]。这项研究是在大血管病变人群中开展的,表明asprosin可能与糖尿病大血管并发症有关。本结果表明,糖尿病视网膜病变患者血清asprosin水平显著升高,logistic回归分析显示,血清asprosin水平升高是糖尿病视网膜病变的危险因素。然而,还需要在后续的研究中,尤其是基础实验中,进一步阐明asprosin在糖尿病视网膜病变发病中的确切机制。

本研究存在局限性。首先,其样本量偏小,还需要后续有较大样本量的研究进一步证实。其次,本研究为横断面研究,属性限制了结论的强度,还需要后续的前瞻性研究进一步证实血清asprosin与糖尿病视网膜病变发病的关系。

综上所述,糖尿病视网膜病变患者血清asprosin水平显著升高,且血清asprosin升高是糖尿病视网膜病变的危险因素。

参 考 文 献

- [1] Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, et al. Diabetic retinopathy [J]. Diabetes Care, 2004, 27 (10): 2540-2553. DOI: 10. 2337/ diacare. 27. 10. 2540.
- [2] Al-Shabraway M, Zhang W, McDonald D. Diabetic retinopathy: mechanism, diagnosis, prevention, and treatment [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 854593. DOI: 10. 1155/2015/854593.
- [3] Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (6): 1816. DOI: 10. 3390/ijms19061816.
- [4] Romere C, Duerschmid C, Bourmat J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone [J]. Cell, 2016, 165 (3): 566-579. DOI: 10. 1016/j. cell. 2016. 02. 063.
- [5] Zhang L, Chen C, Zhou N, et al. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride [J]. Clin Chim Acta, 2019, 489: 183-188. DOI: 10. 1016/j. cca. 2017. 10. 034.
- [6] Li X, Liao M, Shen R, et al. Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 7375294. DOI: 10. 1155/2018/7375294.
- [7] Zhang X, Jiang H, Ma X, et al. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus [J]. J Diabetes Investig, 2019, 11 (2): 349-355. DOI: 10. 1111/jdi. 13148.
- [8] Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales [J]. Ophthalmology, 2003, 110 (9): 1677-1682. DOI: 10. 1016/S0161-6420(03)00475-5.
- [9] Lee T, Yun S, Jeong JH, et al. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation [J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 486: 96-104. DOI: 10. 1016/j. mce. 2019. 03. 001.
- [10] Jung TW, Kim HC, Kim HU, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle [J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (11): 20888-20899. DOI: 10. 1002/jcp. 28694.
- [11] Wang Y, Qu H, Xiong X, et al. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 9471583. DOI: 10. 1155/2018/9471583.
- [12] Groener JB, Valkanou A, Kender Z, et al. Asprosin response in hypoglycemia is not related to hypoglycemia unawareness but rather to insulin resistance in type 1 diabetes [J]. PLoS One, 2019, 14 (9): e0222771. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0222771.
- [13] Baykus Y, Yavuzkir S, Ustebay S, et al. Asprosin in umbilical cord of newborns and maternal blood of gestational diabetes, preeclampsia, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation and macrosomic fetus [J]. Peptides, 2019, 120: 170132. DOI: 10. 1016/j. peptides. 2019. 170132.
- [14] Acara AC, Bolatkale M, Kızıloğlu İ, et al. A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: asprosin [J]. Am J Emerg Med, 2018, 36 (8): 1504-1505. DOI: 10. 1016/j. ajem. 2017. 12. 032.

(收稿日期: 2020-03-11)

(本文编辑: 饶颖)