

DR 患者外周血趋化因子 MIP-1 α 和 MIP-1 β 水平变化的临床意义

郭学龙¹, 严志强², 陈晓霞¹, 邓辉琳¹

基金项目: 佛山市医学类科技攻关项目 (No. 2017AB000732)
作者单位: ¹(528211) 中国广东省佛山市第五人民医院眼科;
²(528211) 中国广东省佛山市南海区第四人民医院眼科
作者简介: 郭学龙, 毕业于华中科技大学同济医学院, 本科, 副主任医师, 眼科主任, 研究方向: 白内障、眼底病。
通讯作者: 郭学龙. guoxlo@163.com
收稿日期: 2018-06-06 修回日期: 2018-10-26

Clinical significance of changes of chemokine MIP-1 alpha and MIP-1 beta levels in peripheral blood of patients with diabetic retinopathy

Xue - Long Guo¹, Zhi - Qiang Yan², Xiao - Xia Chen¹, Hui-Lin Deng¹

Foundation item: Science and Technology Key Project on Medicine of Foshan (No. 2017AB000732)

¹Department of Ophthalmology, The 5th People's Hospital of Foshan City, Foshan 528211, Guangdong Province, China; ²Department of Ophthalmology, the 4th People's Hospital of Nanhai District, Foshan 528211, Guangdong Province, China

Correspondence to: Xue - Long Guo. Department of Ophthalmology, The 5th People's Hospital of Foshan City, Foshan 528211, Guangdong Province, China. guoxlo@163.com

Received: 2018-06-06 Accepted: 2018-10-26

Abstract

• **AIM:** To observe the changes of chemokine macrophage inflammatory protein (MIP-1 α) and MIP-1 β in peripheral blood of patients with diabetic retinopathy and to analyze its clinical significance.

• **METHODS:** The patients with diabetic retinopathy (DM group), nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR group) and proliferative diabetic retinopathy (PDR group) were selected in Foshan Fifth People's Hospital and the Fourth People's Hospital of Nanhai District, Foshan. There were 50 patients were treated in each group, and 50 healthy persons (control group) were selected for the same period. The differences in the levels of chemokine MIP-1 alpha, MIP-1 beta, blood glucose and cytokines in peripheral blood of patients with different groups were observed. The correlation between the levels of chemokine MIP-1 α and MIP-1 β of

peripheral blood in patients with diabetic retinopathy and the level of blood glucose and cytokines was analyzed by Pearson correlation analysis.

• **RESULTS:** The levels of MIP-1 α , MIP-1 β and mean blood glucose (MBG) in the DM group were higher than those in the control group ($t=6.306, 2.954, 3.617$; $P<0.05$). The levels of insulin like growth factor - 1 (IGF-1), fibroblast growth factor - 21 (FGF-21) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in DM group were higher than those in control group ($t=27.216, 7.778, 3.214$; $P<0.05$). The levels of MIP-1 α , MIP-1 β and MBG in PDR group were higher than those in NPDR group ($t=6.620, 3.461, 3.378$; $P<0.05$). The levels of IGF-1, FGF-21 and VEGF in PDR group were higher than those in NPDR group ($t=10.260, 12.611, 4.108$; $P<0.05$). The level of MIP-1 α and MIP-1 β in patients with diabetic retinopathy is positively correlated with the levels of MBG, IGF-1, FGF-21 and VEGF.

• **CONCLUSION:** The levels of MIP-1 α and MIP-1 β in patients with PDR are relatively high, and are positively correlated with blood glucose and cytokines levels.

• **KEYWORDS:** diabetes retinopathy; cytokines; macrophage inflammatory protein

Citation: Guo XL, Yan ZQ, Chen XX, *et al.* Clinical significance of changes of chemokine MIP-1 alpha and MIP-1 beta levels in peripheral blood of patients with diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(12):2253-2256

摘要

目的: 观察糖尿病视网膜病变患者外周血趋化因子巨噬细胞炎症蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein, MIP-1 α)、MIP-1 β 水平变化, 并分析其临床意义。

方法: 选取佛山市第五人民医院和佛山市南海区第四人民医院收治的糖尿病视网膜病变患者 (DM 组)、非增殖期糖尿病视网膜病变患者 (NPDR 组) 和增殖期糖尿病视网膜病变患者 (PDR 组), 各 50 例; 选取 50 例健康体检者作为对照组。观察不同组别患者外周血趋化因子 MIP-1 α 、MIP-1 β 水平、血糖情况和细胞因子水平的差异, 采用 Pearson 相关分析法分析糖尿病视网膜病变患者外周血趋化因子 MIP-1 α 、MIP-1 β 水平与血糖和细胞因子水平的相关性。

结果: DM 组患者的 MIP-1 α 、MIP-1 β 和平均血糖 (mean blood glucose, MBG) 水平均高于对照组, 差异有统计学意

义($t=6.306, 2.954, 3.617$, 均 $P<0.05$); DM 组患者的胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1)、成纤维细胞生长因子-21 (fibroblast growth factor-21, FGF-21)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($t=27.216, 7.778, 3.214$, 均 $P<0.05$)。PDR 组患者的 MIP-1 α 、MIP-1 β 和 MBG 水平均高于 NPDR 组, 差异有统计学意义 ($t=6.620, 3.461, 3.378$, 均 $P<0.05$); PDR 组患者的 IGF-1、FGF-21、VEGF 水平高于 NPDR 组, 差异有统计学意义 ($t=10.260, 12.611, 4.108$, 均 $P<0.05$)。糖尿病视网膜病变患者的 MIP-1 α 、MIP-1 β 水平与 MBG、IGF-1、FGF-21、VEGF 水平呈正相关。

结论:增殖期糖尿病视网膜病变患者的 MIP-1 α 、MIP-1 β 水平较高, 且与血糖和细胞因子水平呈正相关。

关键词:糖尿病视网膜病变; 细胞因子; 巨噬细胞炎症蛋白

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.12.32

引用:郭学龙, 严志强, 陈晓霞. DR 患者外周血趋化因子 MIP-1 α 和 MIP-1 β 水平变化的临床意义. 国际眼科杂志 2018; 18 (12): 2253-2256

0 引言

流行病学研究证实, 糖尿病视网膜病变的发生率明显上升, 其发病率可达 264/万 ~ 583/万左右^[1]。临床上糖尿病视网膜病变的发生能够导致患者视力的下降, 增加患者视力丧失的风险^[2]。在影响到糖尿病视网膜病变的发生发展相关因素中, 致病因子的改变能够影响到炎症反应或者血管内皮的损伤, 进而促进糖尿病视网膜病变的病情进展。趋化因子巨噬细胞炎症蛋白-1 (macrophage inflammatory protein, MIP-1) 是趋化因子家族成员, 其能够诱导下游巨噬细胞的激活, 增加了巨噬细胞对于上皮细胞的吞噬和损伤作用, 促进了上皮细胞的凋亡。MIP-1 还能够通过对细胞间质成分的代偿性增生作用促进纤维化等病理改变的发生^[3]。部分研究者探讨了 MIP-1 在糖尿病肾病患者中的表达情况, 认为 MIP-1 的表达上升是促进糖尿病肾病患者肾功能恶化的重要风险^[4-5], 但在糖尿病视网膜病变患者中的分析研究较少。为了揭示 MIP-1 的表达与糖尿病视网膜病变的关系, 从而为临床上视网膜病变的预防和治疗提供理论基础, 本研究选取 2018-01/06 在佛山市第五人民医院和佛山市南海区第四人民医院接受治疗的相关患者为研究对象, 探讨 MIP-1 的表达与患者的病情关系, 现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2018-01/06 在佛山市第五人民医院和佛山市南海区第四人民医院接受治疗的 50 例糖尿病患者为研究对象 (DM 组), 其中男 28 例, 女 22 例, 年龄 48 ~ 72 (平均 56.32 \pm 5.02) 岁。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 符合 2 型糖尿病的诊断标准; (3) 无视网膜病变者, 无严重并发症。并选取 2018-01/06 的健康体检者 50

例作为对照组, 纳入标准: 年龄 ≥ 18 岁, 平素体健, 无严重基础疾病者, 其中男 27 例, 女 23 例, 年龄 46 ~ 74 (平均 55.98 \pm 4.32) 岁。同时选取 2018-01/06 在佛山市第五人民医院和佛山市南海区第四人民医院接受治疗的 50 例非增殖期糖尿病视网膜病变患者 (NPDR 组) 和 50 例增殖期糖尿病视网膜病变患者 (PDR 组) 为研究对象, 其中 NPDR 组男 25 例, 女 25 例, 年龄 46 ~ 72 (平均 56.34 \pm 4.67) 岁; PDR 组男 28 例, 女 22 例, 年龄 45 ~ 76 (平均 56.30 \pm 5.11) 岁。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 符合 2 型糖尿病的诊断标准, 且无其他原发性眼部疾病; (3) 无其他系统严重疾病者。各组间年龄、性别等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会评审通过, 且所有患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 采集入院后静脉血, 离心后收集上清液, 采用免疫发光法检测 MIP-1 α 、MIP-1 β 水平, 采用 DX800 免疫发光仪器和配套试剂进行检测, 室内质量控制符合标准; 采用全自动生化法检测胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1)、成纤维细胞生长因子-21 (fibroblast growth factor-21, FGF-21)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和平均血糖 (mean blood glucose, MBG) 值, 采用全自动生化检测仪器 (Biotetic-2008) 及配套试剂进行检测, 按照说明书试剂盒检测相关流程进行操作。

1.2.2 评价指标 观察各组患者外周血趋化因子 MIP-1 α 、MIP-1 β 水平、血糖情况和细胞因子水平的差异, 采用 Pearson 相关分析法分析糖尿病视网膜病变患者外周血趋化因子 MIP-1 α 、MIP-1 β 水平与血糖和细胞因子 (IGF-1、FGF-21、VEGF) 水平的相关性。

统计学分析: 采用 SPSS22.0 统计学软件进行分析。计数资料采用例表示, 计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示。不同组别患者外周血趋化因子 MIP-1 α 、MIP-1 β 水平、血糖情况和细胞因子水平的比较采用独立样本 t 检验, 采用 Pearson 相关分析法分析糖尿病视网膜病变患者外周血趋化因子 MIP-1 α 、MIP-1 β 水平与血糖和细胞因子水平的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病组和对照组 MIP-1 α 、MIP-1 β 、细胞因子水平和血糖变化的比较 DM 组患者的 MIP-1 α 、MIP-1 β 和 MBG 水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($t=6.306, 2.954, 3.617$, 均 $P<0.05$)。DM 组患者的 IGF-1、FGF-21、VEGF 水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($t=27.216, 7.778, 3.214$, 均 $P<0.05$, 表 1)。

2.2 NPDR 组和 PDR 组患者 MIP-1 α 、MIP-1 β 、细胞因子和血糖情况的比较 PDR 组患者的 MIP-1 α 、MIP-1 β 和 MBG 水平均高于 NPDR 组, 差异有统计学意义 ($t=6.620, 3.461, 3.378$, 均 $P<0.05$)。PDR 组患者的 IGF-1、FGF-21、VEGF 水平高于 NPDR 组, 差异有统计学意义 ($t=10.260, 12.611, 4.108$, 均 $P<0.05$, 表 2)。

2.3 糖尿病视网膜病变患者 MIP-1 α 、MIP-1 β 水平与血糖和细胞因子的相关性 糖尿病视网膜病变患者的

表1 糖尿病组和对照组 MIP-1 α 、MIP-1 β 、细胞因子水平和血糖的变化 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	MIP-1 α (pg/mL)	MIP-1 β (pg/mL)	MBG(mmol/L)	IGF-1(ng/L)	FGF-21(ng/L)	VEGF(ng/L)
对照组	50	30.48 \pm 3.15	20.13 \pm 2.11	5.01 \pm 1.03	45.23 \pm 4.13	80.15 \pm 5.68	75.22 \pm 6.03
DM组	50	39.64 \pm 2.35	23.05 \pm 2.08	6.76 \pm 1.05	98.95 \pm 5.07	102.48 \pm 10.06	84.65 \pm 8.54
<i>t</i>		6.306	2.954	3.617	27.216	7.778	3.214
<i>P</i>		<0.001	0.005	0.001	<0.001	<0.001	0.002

注:对照组:健康体检者;DM组:糖尿病组。

表2 NPDR组和PDR组 MIP-1 α 、MIP-1 β 、细胞因子水平和血糖的变化 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	MIP-1 α (pg/mL)	MIP-1 β (pg/mL)	MBG(mmol/L)	IGF-1(ng/L)	FGF-21(ng/L)	VEGF(ng/L)
NPDR组	50	45.21 \pm 4.04	27.02 \pm 3.41	7.38 \pm 1.12	154.28 \pm 9.27	175.36 \pm 12.45	100.17 \pm 10.78
PDR组	50	58.35 \pm 6.11	32.68 \pm 4.32	9.15 \pm 1.08	200.17 \pm 12.34	249.62 \pm 13.77	121.24 \pm 12.69
<i>t</i>		6.620	3.461	3.378	10.260	12.611	4.108
<i>P</i>		<0.001	0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:NPDR组:非增殖期糖尿病视网膜病变组;PDR组:增殖期糖尿病视网膜病变组。

表3 糖尿病视网膜病变患者 MIP-1 α 、MIP-1 β 水平与血糖和细胞因子水平的相关性

指标	MIP-1 α		MIP-1 β	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
MBG	0.495	0.013	0.528	0.007
IGF-1	0.512	0.003	0.447	0.024
FGF-21	0.487	0.021	0.463	0.011
VEGF	0.508	0.009	0.526	0.004

MIP-1 α 、MIP-1 β 水平与MBG、IGF-1、FGF-21、VEGF水平呈正相关(表3)。

3 讨论

糖尿病视网膜病变是导致患者视力丧失的重要因素,持续性的糖尿病视网膜病变进展,不仅能够影响到患者的视力水平,同时还能够增加视网膜剥离、玻璃体变性等并发症的发生率^[6]。特别是在MBG长期控制不佳的患者中,其视网膜病变的风险更高,远期临床转归更差。现阶段临床上采用血管内皮生长因子抑制剂等药物治疗后,患者的增殖期病变改善虽然较为明显,但停止药物治疗后3~6mo内,糖尿病视网膜病变病情可继续进展,复发率较高^[7]。而本研究对糖尿病视网膜病变患者血清学和血管相应指标进行分析,具有两个方面的现实作用:(1)能够为临床上糖尿病视网膜病变的靶向治疗提供依据;(2)能够为疾病的治疗和预后评估提供血清学参考指标。

MIP-1 α 、MIP-1 β 均是趋化因子家族成员,其能够通过影响到下游巨噬细胞和单核细胞的富集程度,进而参与到组织细胞炎症性损伤过程。其中MIP-1 α 的表达还能够提高中性粒细胞的浸润程度,促进体内IL-6或IL-8的释放,增加相关炎症因子对上皮细胞的凋亡作用;MIP-1 β 的表达在引起炎症浸润的同时,还能够诱导间质细胞的纤维化,促进新生毛细血管的形成^[8]。相关的基础研究也认为,MIP-1 α 、MIP-1 β 的表达上升能够促进胶原纤维蛋白的合成,加剧上皮组织增生和纤维化程度^[9]。部分研究者探讨了MIP-1 α 、MIP-1 β 在糖尿病视网膜病变患者中的

表达情况,认为MIP-1 α 、MIP-1 β 的高表达与患者的视网膜病变程度相关^[10],但对于二者的表达与体内IGF-1、FGF-21及VEGF的分析研究较少。

本次研究对糖尿病患者血清学指标的分析研究可见,DM组患者MIP-1 α 、MIP-1 β 的表达明显高于健康对照组,提示MIP-1 α 、MIP-1 β 的高表达能够影响到糖尿病病情的进展,可能原因是MIP-1 α 、MIP-1 β 的表达能够促进糖尿病微血管病变的发生,促进体内炎症性反应和氧化应激障碍的发生。糖尿病患者体内,IGF-1、FGF-21、VEGF的表达浓度也明显地上升,IGF-1、FGF-21的上升能够促进组织器官的纤维化和代偿性增生改变,而VEGF的上升能够促进全身微小血管病变的发生,促进新生血管排列的紊乱^[11]。本研究重点探讨了合并有视网膜病变的糖尿病患者体内的血管因子改变,发现MIP-1 α 、MIP-1 β 的表达浓度明显上升,提示MIP-1 α 、MIP-1 β 可能影响到了视网膜病变的发生。通过汇集不同的相关文献,考虑可能与MIP-1 α 、MIP-1 β 的下列几个方面的病理作用机制有关^[12-14]:(1)MIP-1 α 的上升能够增加巨噬细胞吞噬视网膜基底细胞,导致基底细胞的凋亡和坏死;(2)MIP-1 β 的上升能够促进体内MAPK信号通路,导致下游炎症性因子的富集,增加了其对于视网膜的损伤。吴红等^[15]探讨视网膜病变发生机制的过程中发现,MIP-1的表达浓度可平均上升30%以上,特别是在发生视网膜增生期改变或者抗纤维化治疗效果不佳的患者中,MIP-1的表达浓度可进一步上升。同样在合并有视网膜增生期改变的患者中,IGF-1、FGF-21、VEGF的表达浓度也明显上升,高于未合并视网膜病变组,这主要由于IGF-1、FGF-21、VEGF能够促进视网膜内层血管膜的增生和新生血管的排列紊乱,特别是IGF-1、FGF-21的上升,能够促进成纤维细胞的成熟,提高视网膜细胞外基质成分的合成和增生。相关分析也可见,MIP-1 α 、MIP-1 β 水平与MBG、IGF-1、FGF-21、VEGF水平呈正相关,进一步提示MIP-1 α 、MIP-1 β 的表达与糖尿病视网膜病变患者的病情关系。

本研究的创新性在于,探讨了MIP-1 α 、MIP-1 β 的表达与体内IGF-1、FGF-21、VEGF的关系。综上所述,在增

殖期糖尿病视网膜病变患者中, MIP-1 α 、MIP-1 β 的表达明显上升, 同时 MIP-1 α 、MIP-1 β 的表达与体内生长因子内指标 IGF-1、FGF-21、VEGF 密切相关。

参考文献

- 1 Boniakowski AE, Kimball AS, Jacobs BN, *et al.* Macrophage-mediated inflammation in normal and diabetic wound healing. *J Immunol* 2017;199(1):17-24
- 2 Chen S, Li R, Cheng C, *et al.* Pseudomonas aeruginosa infection alters the macrophage phenotype switching process during wound healing in diabetic mice. *Cell Biol Int* 2018;34(6):67-69
- 3 Lee ES, Lee MY, Kwon M, *et al.* Sarpogrelate hydrochloride ameliorates diabetic nephropathy associated with inhibition of macrophage activity and inflammatory reaction in db/db mice. *PLoS One* 2017;12(6):221-223
- 4 樊伟, 许春香, 崔英, 等. 炎症因子水平与糖尿病肾病分期的关系. *中国全科医学* 2017;20(S1):21-23
- 5 覃艳, 孙林, 刘伏友, 等. 巨噬细胞介导的免疫炎症反应与糖尿病肾病关系的研究进展. *中华肾脏病杂志* 2017;33(3):236-240
- 6 Rojewska E, Zychowska M, Piotrowska A, *et al.* Involvement of macrophage inflammatory protein-1 family members in the development of diabetic neuropathy and their contribution to effectiveness of morphine. *Front Immunol* 2018;9(4):34-36
- 7 Murai N, Ohtaki H, Watanabe J, *et al.* Intrapaneatic injection of

human bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells alleviates hyperglycemia and modulates the macrophage state in streptozotocin-induced type 1 diabetic mice. *PLoS One* 2017;12(10):663-664

- 8 杨健, 杨凤娟, 苗晓, 等. 糖尿病性视网膜病变发生机制研究进展. *中国老年学杂志* 2017;37(18):4680-4682
- 9 樊林花, 刘建新, 李丹, 等. 糖代谢异常对大鼠肝脏组织中巨噬细胞移动抑制因子及 C-Jun 氨基端激酶表达水平的影响. *中国实验动物学报* 2015;23(2):165-170
- 10 李疏风, 胡健艳, 李婷婷, 等. 糖尿病视网膜病变神经损伤的病理改变及其相关分子机制的研究现状与进展. *中华眼底病杂志* 2017;33(3):312-315
- 11 何星光, 龚兰兰, 余才翰. 老年糖尿病视网膜病变患者血清 ICAM-1、VEGF 水平与微血管损伤的相关性分析. *海南医学院学报* 2018;24(2):235-237
- 12 朴天华, 帅天姣, 杨岚. 糖尿病性视网膜病变的发生机制及研究进展. *牡丹江医学院学报* 2015;36(3):102-104
- 13 王月欣, 陈松. 糖尿病视网膜病变神经损伤的发病机制和保护防治研究进展. *中华眼底病杂志* 2014;30(2):209-211
- 14 Up Noh S, Lee W, Kim W, *et al.* Expression of macrophage migration inhibitory factor in footpad skin lesions with diabetic neuropathy. *Mol Pain* 2018;14(6):844-846
- 15 吴红, 梁尚栋. 巨噬细胞对 2 型糖尿病免疫炎症反应作用的研究进展. *重庆医学* 2015;44(27):3861-3863