

# 糖尿病视网膜病变及糖尿病性黄斑水肿患者血清中 CTRP9 的表达

景海霞<sup>1</sup>, 张书<sup>2</sup>, 白惠玲<sup>2</sup>, 刘勤<sup>1,2</sup>, 朱晓燕<sup>1</sup>

引用: 景海霞, 张书, 白惠玲, 等. 糖尿病视网膜病变及糖尿病性黄斑水肿患者血清中 CTRP9 的表达. 国际眼科杂志 2023; 23(3):498-503

基金项目: 甘肃省卫生行业科研计划项目 (No.GSWSKY-2019-40); 兰州市科技计划项目 (No.2020-ZD-18); 甘肃省人民医院院内科研基金项目 (No.20GSSY1-15)

作者单位:<sup>1</sup>(730000) 中国甘肃省兰州市, 甘肃中医药大学第一临床医学院;<sup>2</sup>(730000) 中国甘肃省兰州市, 甘肃省人民医院眼科

作者简介: 景海霞, 在读硕士研究生, 住培医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 刘勤, 毕业于兰州大学, 学士, 主任医师, 门诊部主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病、眼底病. summliu@126.com

收稿日期: 2022-08-16 修回日期: 2023-02-13

## 摘要

**目的:** 探讨 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (CTRP9) 在不同分期糖尿病视网膜病变 (DR) 及糖尿病性黄斑水肿 (DME) 患者血清中的表达水平。

**方法:** 选取 2021-04/2022-04 甘肃省人民医院收治的 2 型糖尿病患者 135 例作为试验组, 根据免散瞳眼底照相结果分为无 DR (NDR) 组 ( $n=45$ )、非增殖型 DR (NPDR) 组 ( $n=45$ )、增殖型 DR (PDR) 组 ( $n=45$ ); 根据光学相干断层扫描结果将 DR 患者分为 DME 组 ( $n=51$ )、非 DME 组 ( $n=39$ ); 另选取与试验组年龄、性别相匹配的健康体检者 45 例作为正常对照组。记录并比较各组受试者的临床资料及生化指标检测结果, 分析血清 CTRP9 水平与其他生化指标的相关性, 探讨影响 DR 及 DME 发生的危险因素。**结果:** 正常对照组、NDR 组、NPDR 组、PDR 组受试者血清 CTRP9 水平有明显差异 ( $P<0.001$ ), 且正常对照组  $>$  NDR 组  $>$  NPDR 组  $>$  PDR 组; DME 组与非 DME 组患者血清 CTRP9 水平有明显差异 ( $P<0.001$ ), 且非 DME 组  $>$  DME 组。Spearman 秩相关性分析显示, DR 患者血清 CTRP9 水平与糖尿病病程呈负相关 ( $r_s = -0.251, P<0.05$ ); DME 患者血清 CTRP9 水平与空腹血糖 (FBG) ( $r_s = -0.370, P<0.05$ )、糖化血红蛋白 (HbA1c) ( $r_s = -0.421, P<0.05$ ) 呈负相关。Logistic 多因素回归分析显示, 糖尿病病程 ( $OR = 1.194, 95\% CI: 1.068 \sim 1.335, P = 0.002$ )、血清 CTRP9 水平 ( $OR = 0.936, 95\% CI: 0.907 \sim 0.966, P<0.001$ ) 是影响 DR 发生的危险因素; 血清 CTRP9 水平是影响 DME 发生的危险因素 ( $OR = 0.838, 95\% CI: 0.778 \sim 0.903, P<0.001$ )。

**结论:** 血清 CTRP9 水平降低是 DR 及 DME 发生的危险因素, 可能对二者的风险评估有重要意义。

**关键词:** C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (CTRP9); 糖尿病视网膜病变; 糖尿病性黄斑水肿; 2 型糖尿病; 糖代谢; 脂代谢

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.3.29

## Expression of CTRP9 in serum of patients with diabetic retinopathy and diabetic macular edema

Hai-Xia Jing<sup>1</sup>, Shu Zhang<sup>2</sup>, Hui-Ling Bai<sup>2</sup>, Qin Liu<sup>1,2</sup>, Xiao-Yan Zhu<sup>1</sup>

**Foundation items:** Medical Research Plan Project of Gansu Province (No.GSWSKY-2019-40); Science and Technology Plan Project of Lanzhou (No.2020-ZD-18); Scientific Research Fund Project of Gansu Provincial Hospital (No.20GSSY1-15)

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

**Correspondence to:** Qin Liu. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; Department of Ophthalmology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. summliu@126.com

Received:2022-08-16 Accepted:2023-02-13

## Abstract

• **AIM:** To investigate the expression and correlation of C1q/tumor necrosis factor related protein 9 (CTRP9) levels in the serum of patients with different stages of diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** A total of 135 patients with type 2 diabetes who were admitted to Gansu Provincial Hospital from April 2021 to April 2022 were selected as the experimental group. According to the results of non-mydratic fundus photography, they were divided into non-DR (NDR) group ( $n=45$ ), non-proliferative DR (NPDR) group ( $n=45$ ), proliferative DR (PDR) group ( $n=45$ ); according to the results of optical coherence tomography, DR patients were divided into DME group ( $n=51$ ), non-DME group ( $n=39$ ). In addition, other 45 healthy subjects who matched the age and sex of the experimental group were selected as normal control group. The clinical data and

biochemical index test results of subjects in each group were recorded and compared, the correlation between serum CTRP9 level and other biochemical indexes was analyzed, and the risk factors affecting the occurrence of DR and DME were explored.

• **RESULTS:** There were significant differences in serum CTRP9 levels among subjects in normal control group, NDR group, NPDR group and PDR group ( $P < 0.001$ ), and normal control group > NDR group > NPDR group > PDR group. There was significant difference in serum CTRP9 level between DME group and non-DME group ( $P < 0.001$ ), and non-DME group > DME group. Spearman rank correlation analysis showed that the level of serum CTRP9 in DR patients was negatively correlated with the course of diabetes ( $r_s = -0.251, P < 0.05$ ), the level of serum CTRP9 in DME patients was negatively correlated with fasting blood glucose (FBG) ( $r_s = -0.370, P < 0.05$ ) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) ( $r_s = -0.421, P < 0.05$ ). Logistic multivariate regression analysis showed that the course of diabetes ( $OR = 1.194, 95\% CI: 1.068 \sim 1.335, P = 0.002$ ) and the level of serum CTRP9 ( $OR = 0.936, 95\% CI: 0.907 \sim 0.966, P < 0.001$ ) were risk factors for DR. The level of serum CTRP9 was a risk factor affecting the occurrence of DME ( $OR = 0.838, 95\% CI: 0.778 \sim 0.903, P < 0.001$ ).

• **CONCLUSION:** The reduction of CTRP9 level is a risk factor for the occurrence of DR and DME, which may be of great significance to the risk assessment of both DR and DME.

• **KEYWORDS:** C1q/tumor necrosis factor related protein 9 (CTRP9); diabetes retinopathy; diabetic macular edema; type 2 diabetes mellitus; glucose metabolism; lipid metabolism

**Citation:** Jing HX, Zhang S, Bai HL, *et al.* Expression of CTRP9 in serum of patients with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(3):498-503

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的眼部微血管并发症。Yang等<sup>[1]</sup>调查发现,成年T2DM患者中DR的患病率为24.7%~37.5%,约1/10的T2DM患者将发展为威胁视力的DR<sup>[2]</sup>。由于T2DM的全球患病率持续上升,越来越多的患者受到DR的困扰,其中糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)和增殖型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)是导致患者中、重度视力丧失的主要原因。C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白9(C1q/tumor necrosis factor related protein 9, CTRP9)是一种主要由脂肪细胞分泌的细胞因子,已被证明与糖尿病及其相关并发症进展有关,但其在DR中的作用和机制目前尚不清楚。本研究通过分析不同阶段DR及DME患者血清中CTRP9的表达水平,探讨CTRP9在DR及DME发病中的作用,为早期预防及监测病情变化寻找有价值的生物学指标。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取2021-04/2022-04甘肃省人民医院眼科及内分泌科收治的T2DM患者135例作为试验组,根据免散瞳眼底照相结果分为无DR(non-DR, NDR)组(45例)、非增殖型DR(non-proliferative DR, NPDR)组(45例)、PDR组(45例);根据光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)结果将DR患者分为DME组(51例)、非DME组(39例),眼底照相及OCT读片均由同一位经验丰富的眼底病医生完成。另选取同期年龄、性别与T2DM患者相匹配的健康体检者45例为正常对照组。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则,经甘肃省人民医院伦理委员会审核批准(批准号:2021-301)。所有受试者均签署知情同意书。

**1.1.1 纳入标准** 试验组:(1)年龄:45~75岁,经内分泌和眼科医生明确诊断为T2DM或DR的患者;(2)T2DM的诊断符合2020年制定的《中国2型糖尿病防治指南》<sup>[3]</sup>;(3)DR分期符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年版)》中建议的分期方法<sup>[4]</sup>。正常对照组:无糖尿病病史,空腹血糖<7.0mmol/L,随机血糖<11.0mmol/L,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)<6.5%。

**1.1.2 排除标准** 试验组:(1)1型糖尿病、妊娠期糖尿病、特殊类型糖尿病患者;(2)既往有眼内手术史、眼内注药史(抗VEGF药物或糖皮质激素)、视网膜激光光凝史;(3)有免疫性疾病、心脑血管疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤、重度肾功能不全、严重感染性疾病者;(4)近期有抗炎、激素及免疫抑制剂药物治疗史;(5)近期有糖尿病高渗性昏迷、糖尿病酮症酸中毒者。正常对照组:糖尿病、高血压、合并心肝肾等严重功能障碍或患有其他全身性疾病,如炎症性疾病、风湿病、感染性疾病、恶性肿瘤及自身免疫性疾病者。

## 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集** 记录所有受试者的性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)及T2DM患者的糖尿病病程等临床资料。

**1.2.2 CTRP9及生化指标的检测** 收集所有受试者晨起空腹肘静脉血5mL。以4500r/min离心10min,立即提取上层血清,分装入无菌EP管内,置于-80℃超低温冰箱中待测。(1)血清CTRP9水平检测:采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验检测血清中CTRP9水平,严格按照试剂盒(江苏菲亚生物科技有限公司)说明操作进行,CTRP9可检测水平为17.5~700pg/mL,批内及批间变异系数分别小于10%和12%。(2)生化指标检测:使用Ci16200全自动化生化分析仪检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C);使用TOSOH HLC-723G11分析仪检测HbA1c。

统计学分析:采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步组间两两比较采用LSD- $t$ 检

验;非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验;多组间比较采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验,进一步组间两两比较采用 Nemenyi 检验。计数资料的组间比较采用  $\chi^2$  检验。变量之间的相关性采用 Spearman 秩相关性分析。DR 及 DME 的影响因素分析采用 Logistic 多因素回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 纳入受试者临床资料比较** 正常对照组、NDR 组、NPDR 组、PDR 组受试者年龄及性别差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),但 NDR 组、NPDR 组、PDR 组患者糖尿病病程差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。DME 组与非 DME 组患者年龄、性别、糖尿病病程差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 2。

正常对照组、NDR 组、NPDR 组、PDR 组受试者血清 CTRP9 水平差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ),且正常对照组  $>$  NDR 组  $>$  NPDR 组  $>$  PDR 组,见表 3。DME 组与非 DME 组患者血清 CTRP9 水平差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ),且非 DME 组  $>$  DME 组,见表 4。

## 2.2 血清 CTRP9 水平与临床资料的相关性分析

Spearman 秩相关性分析显示,T2DM 患者血清 CTRP9 水平与糖尿病病程 ( $r_s = -0.345, P < 0.001$ )、HbA1c ( $r_s = -0.181, P < 0.05$ ) 呈负相关关系,与 BMI ( $r_s = 0.199, P < 0.05$ ) 呈正相关关系;DR 患者血清 CTRP9 水平与糖尿病病程 ( $r_s = -0.251, P < 0.05$ ) 呈负相关关系;DME 患者血清 CTRP9 水平与 FBG ( $r_s = -0.370, P < 0.05$ )、HbA1c ( $r_s = -0.421, P < 0.05$ ) 呈负相关关系。

## 2.3 DR 及 DME 发生的危险因素分析

**2.3.1 DR 发生的危险因素分析** 以是否发生 DR 为因变量,将糖尿病病程、BMI、HbA1c、HDL-C、CTRP9 作为自变量,采用一次性进入法进行 Logistic 多因素回归分析,结果显示,糖尿病病程 ( $OR = 1.194, 95\% CI: 1.068 \sim 1.335$ )、血清 CTRP9 水平 ( $OR = 0.936, 95\% CI: 0.907 \sim 0.966$ ) 为影响 DR 发生的危险因素,且随着血清 CTRP9 水平降低,DR 的患病风险显著增加,见表 5。

**2.3.2 DME 发生的危险因素分析** 以是否发生 DME 为因变量,将 CTRP9 作为自变量,将变量采用一次性进入法进行 Logistic 多因素回归分析,结果显示,血清 CTRP9 水平为影响 DME 发生的危险因素 ( $b = -0.176, SB = 0.038, Wald \chi^2 = 21.424, OR = 0.838, 95\% CI: 0.778 \sim 0.903, P < 0.001$ ),且随着 CTRP9 水平降低,DME 的患病风险显著增加。

## 3 讨论

CTRP9 是属于 CTRP 家族的脂联素旁系同源物之一,主要在脂肪组织中表达,与脂联素形成同源三聚体。gCTRP9 是 CTRP9 主要的循环亚型,其是 CTRP9 的 C 端球状结构域异构体,CTRP9 的蛋白水解切割则会导致球状结构域 gCTRP9 释放<sup>[5]</sup>。CTRP9 可对多种与 T2DM 相关的危险因素起到抑制作用。研究发现,CTRP9 在 ob/ob 肥胖小鼠脂肪组织、外周血中表达水平上调<sup>[6]</sup>,而 CTRP9 缺陷小鼠胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 加重<sup>[7]</sup>,这两项研究结果提示血清 CTRP9 水平与机体肥胖状态有关,

且在改善 IR 方面有一定作用。Guan 等<sup>[8]</sup>认为,CTRP9 是一种抗炎因子,与哮喘、神经炎和 DR 等多种疾病炎症因子的产生呈负相关。此外,CTRP9 还具有保护血管内皮细胞的作用<sup>[9-10]</sup>。Jung 等<sup>[10]</sup>研究发现,CTRP9 可以激活血管内皮细胞中的蛋白激酶,抑制白细胞黏附和血管炎症的发生,且其过表达可抑制核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 的激活,说明 CTRP9 有抗氧化应激反应的作用。以上研究表明,CTRP9 在改善 IR、抗炎、保护血管内皮细胞及抗氧化应激等方面发挥重要作用。

本研究结果显示,正常对照组、NDR 组、NPDR 组、PDR 组受试者血清 CTRP9 水平差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ),且正常对照组  $>$  NDR 组  $>$  NPDR 组  $>$  PDR 组,说明 CTRP9 水平降低可能在 DR 的进展中起重要作用。相关研究也表明,CTRP9 水平降低是 T2DM 患者并发 DR 的危险因素<sup>[11]</sup>。王欣荣等<sup>[12]</sup>研究显示,CTRP9 与 T2DM 患者并发 DR 独立相关,且随着 DR 的进展,CTRP9 水平呈下降趋势,这与本研究结果一致。然而,在 T2DM 背景下,血清 CTRP9 水平与不同发展阶段 DR 的相关性研究鲜有报道。本研究结果显示,与 NPDR 组相比,PDR 组患者血清 CTRP9 水平降低 ( $P < 0.05$ ),提示 CTRP9 与 DR 的严重程度有一定的相关性,即随着血清 CTRP9 水平降低,DR 的严重程度增加,提示血清高水平 CTRP9 对于 DR 可能是一种保护因素。一项关于小鼠的体内研究表明,CTRP9 过表达可降低空腹胰岛素水平和空腹血糖,增加胰岛素敏感性<sup>[13]</sup>。另有研究表明,CTRP9 过表达可抑制细胞氧化应激和凋亡的发生<sup>[14]</sup>,可在一定程度上阻止 DR 的发展。此外,一项关于视网膜色素上皮细胞的研究报告发现,CTRP9 除了有抗炎、抗氧化的作用,还可以改善视网膜的葡萄糖代谢、保护血管<sup>[15]</sup>。

本研究发现,与非 DME 组相比,DME 组患者血清 CTRP9 的水平降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。DME 的发病机制复杂,涉及大量炎症因子和炎症介质,其中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是引起 DME 的重要内源性介质,其过度产生可促使视网膜内皮细胞增殖和白细胞迁移,增加血管通透性,导致液体渗漏和视网膜新生血管形成<sup>[16]</sup>。研究表明,抗 VEGF 药物治疗可改善 DME 患者黄斑灌注状态并提高视力<sup>[17]</sup>,是 DME 的临床一线治疗方法。一项动物实验研究通过将表达 CTRP9 的腺病毒载体静脉注射到 12 周龄的 db/db 小鼠中发现,CTRP9 可以平衡 VEGF 的表达<sup>[18]</sup>,提示 CTRP9 可能与 VEGF 的表达有关,但二者间的关系还需更多研究论证。此外,CTRP9 还可抑制 db/db 小鼠血-视网膜屏障 (blood retinal barrier, BRB) 的分解和紧密连接蛋白的下调,研究人员通过免疫荧光染色和实时定量 PCR 检测 Claudin-5、Occludin 和 ZO-1 等紧密连接蛋白的水平评估 CTRP9 对 BRB 完整性的影响,结果显示,与正常对照组相比,DR 组 Claudin-5、Occludin 和 ZO-1 等紧密连接蛋白的 mRNA 水平显著降低<sup>[18]</sup>,表明 CTRP9 可通过防止紧密连接蛋白的丢失保护 BRB 的完整性,从而抑制 DME 的发生发展。

CTRP9 作为一种新型脂肪因子,在脂代谢的调节方面也发挥着一定的作用。汪化文等<sup>[19]</sup>发现,冠状动脉钙

表 1 各组受试者基线资料比较

组别	例数	男/女(例)	年龄[ $M(P_{25}, P_{75})$ , 岁]	糖尿病病程[ $M(P_{25}, P_{75})$ , a]
正常对照组	45	26/19	58(52,65)	-
NDR 组	45	29/16	59(51,66)	7(4,10)
NPDR 组	45	22/23	59(50,67)	10(7,12)
PDR 组	45	28/17	57(51,67)	13(10,18) <sup>a,c</sup>
$\chi^2/Z$		2.629	0.229	32.632
$P$		0.453	0.973	<0.001

注:正常对照组:健康体检者。<sup>a</sup> $P<0.05$  vs NDR 组;<sup>c</sup> $P<0.05$  vs NPDR 组。

表 2 DME 组与非 DME 组患者基线资料比较

组别	例数	男/女(例)	年龄[ $M(P_{25}, P_{75})$ , 岁]	糖尿病病程[ $M(P_{25}, P_{75})$ , a]
DME 组	51	31/20	56(48,65)	11(9,16)
非 DME 组	39	19/20	60(53,68)	10(8,13)
$\chi^2/Z$		1.303	-1.272	-1.531
$P$		0.254	0.204	0.126

表 3 各组受试者临床资料比较

组别	例数	BMI	HbA1c	FBG	CTRP9
		[ $M(P_{25}, P_{75})$ , kg/m <sup>2</sup> ]	[ $M(P_{25}, P_{75})$ , %]	[ $M(P_{25}, P_{75})$ , mmol/L]	( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)
正常对照组	45	21.57(20.58,23.39)	5.20(4.70,5.65)	5.30(5.00,5.85)	136.90±14.95
NDR 组	45	23.67(22.17,26.29) <sup>a</sup>	7.40(6.65,9.35) <sup>a</sup>	9.10(7.30,10.35) <sup>a</sup>	120.23±16.31 <sup>a</sup>
NPDR 组	45	22.81(21.34,24.62) <sup>a</sup>	8.10(7.30,10.10) <sup>a</sup>	8.40(7.05,10.90) <sup>a</sup>	109.50±14.71 <sup>a,c</sup>
PDR 组	45	21.80(20.12,23.41) <sup>c</sup>	9.20(7.90,10.50) <sup>a</sup>	9.10(7.05,11.45) <sup>a</sup>	90.994±13.88 <sup>a,c,e</sup>
$H/F$		17.146	104.248	81.087	74.242
$P$		0.001	<0.001	<0.001	<0.001

  

组别	例数	TG	TC	HDL-C	LDL-C
		[ $M(P_{25}, P_{75})$ , mmol/L]			
正常对照组	45	1.32(0.97,1.67)	3.47(3.05,4.00)	1.30(1.13,1.77)	2.88(2.31,3.22)
NDR 组	45	1.52(1.16,2.20)	4.67(4.00,5.37) <sup>a</sup>	0.99(0.85,1.23) <sup>a</sup>	2.75(2.23,3.17)
NPDR 组	45	1.47(1.13,2.16)	4.56(3.84,5.05) <sup>a</sup>	1.14(0.94,1.28) <sup>a</sup>	2.38(2.09,3.03)
PDR 组	45	1.42(1.07,1.87)	4.56(3.91,4.82) <sup>a</sup>	1.07(0.97,1.37) <sup>a,c</sup>	2.80(2.24,3.08)
$H$		6.668	32.652	31.066	3.020
$P$		0.083	<0.001	<0.001	0.388

注:正常对照组:健康体检者。<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 正常对照组;<sup>c</sup> $P<0.05$  vs NDR 组;<sup>e</sup> $P<0.05$  vs NPDR 组。

表 4 DME 组与非 DME 组患者临床资料比较

组别	例数	BMI	HbA1c	FBG	CTRP9
		[ $M(P_{25}, P_{75})$ , kg/m <sup>2</sup> ]	[ $M(P_{25}, P_{75})$ , %]	[ $M(P_{25}, P_{75})$ , mmol/L]	( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)
DME 组	51	22.09(21.11,23.18)	9.10(7.50,10.30)	8.50(7.10,11.60)	89.89±11.56
非 DME 组	39	23.15(20.55,24.97)	8.30(7.40,10.20)	8.50(7.00,10.80)	113.79±12.99
$Z/t$		-1.351	-0.477	-0.652	9.212
$P$		0.188	0.634	0.515	<0.001

  

组别	例数	TG	TC	HDL-C	LDL-C
		[ $M(P_{25}, P_{75})$ , mmol/L]			
DME 组	51	1.51(1.12,2.17)	4.56(3.87,4.81)	1.08(0.93,1.40)	2.59(2.08,3.01)
非 DME 组	39	1.37(1.08,1.91)	4.58(3.85,5.14)	1.14(0.97,1.29)	2.66(2.19,3.10)
$Z$		-0.924	-0.403	-0.012	-0.668
$P$		0.355	0.687	0.990	0.504

化患者血清 CTRP3、CTRP9 水平与部分血脂指标水平具有明显相关性,与 TC、TG 水平呈负相关,与 HDL-C 水平呈正相关。一项关于金银花调节血糖和血脂水平的研究

指出,CTRP3/9-AdipoR1-AMPK 通路对保护性脂质(甘油二酯、HDL-C)具有一定保护作用<sup>[20]</sup>。雷升云<sup>[21]</sup>采用不同浓度 CTRP9 刺激巨噬细胞发现,CTRP9 可显著减少巨

表 5 DR 危险因素 Logistic 回归分析

指标	<i>b</i>	<i>SB</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
糖尿病病程	0.177	0.057	9.692	0.002	1.194	1.068~1.335
BMI	-0.059	0.074	0.637	0.425	0.943	0.816~1.090
HbA1c	0.252	0.140	3.251	0.071	1.287	0.978~1.692
HDL-C	1.205	0.849	2.017	0.156	3.337	0.633~17.604
CTRP9	-0.066	0.016	16.985	<0.001	0.936	0.907~0.966

噬细胞内脂质沉积,同时还证明 CTRP9 可促进巨噬细胞内胆固醇流出相关蛋白的表达及胆固醇的流出。上述研究提示 CTRP9 与脂代谢产物有一定的相关性。本研究中 Spearman 秩相关性结果显示,T2DM 及 DR 患者血清 CTRP9 水平与脂代谢产物无显著相关性,其他关于 DR 患者血清 CTRP9 的相关研究中也暂未发现其与脂代谢产物的相关性,分析原因可能与患者服用了降糖降脂药物有一定关系。

然而,本研究显示,随着血清 CTRP9 水平降低,DR 与 DME 的患病风险显著增加,但 CTRP9 具体通过何种机制参与 DR 及 DME 的发生与发展,还有待进一步探讨。目前认为,CTRP9 可通过激活几种信号通路发挥改善胰岛素敏感性、降低血糖、减轻炎症反应、抗氧化应激及保护血管内皮的作用。Zuo 等<sup>[22]</sup> 研究显示,CTRP9 可激活 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、蛋白激酶 B (Akt) 及丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路,从而调节血清胰岛素及葡萄糖水平。Jung 等<sup>[10]</sup> 研究显示,CTRP9 通过激活脂联素受体 1 (adiponectin receptor 1, AdipoR1)/AMPK/NF- $\kappa$ B 信号通路,下调肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、黏附分子及趋化因子的表达,减轻血管炎症。此外,CTRP9 还可通过激活 AMPK/核红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 信号通路,减弱高血糖诱导的视网膜色素上皮细胞中的氧化应激和细胞凋亡的发生<sup>[15]</sup>。上述研究结果表明,CTRP9 与 T2DM 及 DR 的发生发展密切相关。

随着医疗水平及检测技术的提高,目前多数 DR 患者可通过早期诊断及及时干预有效避免视力严重下降。因此,寻找相应的分子标志物对 DR 及 DME 的早期诊断、预防或干预具有重要意义。本研究中,Logistic 回归分析结果显示,血清 CTRP9 水平是影响 DR 及 DME 发生的危险因素,提示 CTRP9 未来有可能成为预防和治疗 DR 及 DME 的功能靶点。Zhang 等<sup>[23]</sup> 发现,gCTRP9 作为 CTRP9 的亚型,对 AMPK、Akt 和内皮一氧化氮合酶的激活作用比 CTRP9 更强。因此,促进 gCTRP9 的产生可能是增强 CTRP9 生物学功能的有效途径。后续将进一步研究 CTRP9 与 DR 及 DME 有关的潜在机制,可能有助于预防或延缓其进展并探索新的治疗策略。

综上所述,血清 CTRP9 水平降低是 DR 及 DME 发生的危险因素,其可能成为临床上监测 T2DM 患者并发 DR 及 DME 的潜在参考指标,为预防或延缓 DR 及 DME 的发生提供参考。由于本研究是小样本横断面研究,因此仅初步推断 CTRP9 在预测 DR 及 DME 的发生发展方面具有一定价值,未来还需进行多中心、大样本的临床研究加以证

实。另有研究发现糖尿病肾病是影响 DR 发生的危险因素<sup>[24]</sup>,本研究未能排除糖尿病肾病的影响。此外,由于 T2DM 患者病程较长,且多数患者服用降糖、降脂、保护神经等药物,因此 CTRP9 与血管并发症之间的关联可能受到药物等相关混杂因素的影响。

参考文献

- 1 Yang L, Qi Q, Zheng FJ, et al. Investigation of influencing factors on the prevalence of retinopathy in diabetic patients based on medical big data. *Comput Math Methods Med* 2022; 2022: 2890535
- 2 Zhang B, Wang Q, Zhang XC, et al. Association between self-care agency and depression and anxiety in patients with diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol* 2021; 21(1): 123
- 3 中华医学会糖尿病学分会, 朱大龙. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版). *中华糖尿病杂志* 2021; 13(4): 315-409
- 4 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2014 年). *中华眼科杂志* 2014; 50(11): 851-865
- 5 Yuan YX, Lau WB, Su H, et al. C1q-TNF-related protein-9, a novel cardioprotective cardiokine, requires proteolytic cleavage to generate a biologically active globular domain isoform. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015; 308(10): E891-E898
- 6 Wong GW, Krawczyk SA, Kitidis-Mitrokostas C, et al. Identification and characterization of CTRP9, a novel secreted glycoprotein, from adipose tissue that reduces serum glucose in mice and forms heterotrimers with adiponectin. *FASEB J* 2009; 23(1): 241-258
- 7 Wei ZK, Lei X, Petersen PS, et al. Targeted deletion of C1q/TNF-related protein 9 increases food intake, decreases insulin sensitivity, and promotes hepatic steatosis in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 306(7): E779-E790
- 8 Guan H, Wang YL, Li XY, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein 9: basics and therapeutic potentials. *Front Physiol* 2022; 13: 816218
- 9 Moradi N, Fadaei R, Emamgholipour S, et al. Association of circulating CTRP9 with soluble adhesion molecules and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *PLoS One* 2018; 13(1): e0192159
- 10 Jung CH, Lee MJ, Kang YM, et al. C1q/TNF-related protein-9 inhibits cytokine-induced vascular inflammation and leukocyte adhesiveness via AMP-activated protein kinase activation in endothelial cells. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 419: 235-243
- 11 王丽晖, 张颖, 郭亚楠, 等. 血清 CMKLR-1、CTRP9 水平与糖尿病视网膜病变的关系. *国际检验医学杂志* 2022; 43(11): 1310-1313
- 12 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. *中国医药导报* 2015; 12(26): 8-11
- 13 Peterson JM, Wei ZK, Seldin MM, et al. CTRP9 transgenic mice are protected from diet-induced obesity and metabolic dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 305(5): R522-R533
- 14 Cheng L, Li B, Chen X, et al. CTRP9 induces mitochondrial

biogenesis and protects high glucose - induced endothelial oxidative damage via AdipoR1-SIRT1-PGC-1 $\alpha$  activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;477(4):685-691

15 Cheng YH, Qi Y, Liu SW, *et al.* C1q/TNF-related protein 9 inhibits high glucose-induced oxidative stress and apoptosis in retinal pigment epithelial cells through the activation of AMPK/Nrf2 signaling pathway. *Cell Transplant* 2020; 29: 963689720962052

16 Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, *et al.* Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112(5): 806-816

17 邱煦, 窦宏亮, 陈风华. 玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗 DME 对黄斑区微循环的短期影响. *国际眼科杂志* 2021; 21(8): 1473-1478

18 Li W, Ma N, Liu MX, *et al.* C1q/TNF-related protein-9 attenuates retinal inflammation and protects blood-retinal barrier in db/db mice. *Eur J Pharmacol* 2019; 853: 289-298

19 汪化文, 申仑. 血清 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3、C1q/肿瘤坏

死因子相关蛋白 9 水平与冠状动脉钙化及严重程度的关系. *安徽医药* 2022; 26(2): 351-355

20 Guo CC, Zhang XY, Yu YX, *et al.* *Lonicerae Japonicae Flos* extract and chlorogenic acid attenuates high-fat-diet-induced prediabetes via CTRPs-AdipoRs-AMPK/PPAR $\alpha$  axes. *Front Nutr* 2022; 9: 1007679

21 雷升云. CTRP9 对巨噬细胞凋亡和胆固醇逆转运的作用及机制研究. 山东大学 2021

22 Zuo AJ, Zhao XY, Li TT, *et al.* CTRP9 knockout exaggerates lipotoxicity in cardiac myocytes and high-fat diet-induced cardiac hypertrophy through inhibiting the LKB1/AMPK pathway. *J Cell Mol Med* 2020; 24(4): 2635-2647

23 Zhang P, Huang CM, Li J, *et al.* Globular CTRP9 inhibits oxLDL-induced inflammatory response in RAW 264. 7 macrophages via AMPK activation. *Mol Cell Biochem* 2016; 417(1): 67-74

24 龚莹莹, 刘青, 邱威, 等. 糖尿病患者视网膜病变危险因素分析及其对眼前段生物学结构的影响. *国际眼科杂志* 2020; 20(7): 1216-1221