

糖尿病视网膜病变患者血清TNF- α 的水平及意义

汪丽玉¹, 孙洪岩², 王晶², 赵慧攀², 郑秀金¹, 王君², 刘丽连¹, 杨明明², 廖海兰^{1,3*} (1. 广东医科大学, 广东湛江 524023; 2. 深圳市人民医院, 广东深圳 518000; 3. 深圳市龙岗区人民医院, 广东深圳 518172)

摘要: **目的** 分析糖尿病视网膜病变(DR)患者血清肿瘤坏死因子(TNF- α)水平及其意义。**方法** 检测115例DR(DR组)、117例2型糖尿病(DM组)、121例单纯白内障(对照组)患者血清TNF- α 和生化指标水平。**结果** DR组和DM组血清TNF- α 水平高于对照组, 其中DR组最高($P<0.01$ 或 0.05)。DR组血清TNF- α 与肌酐、尿素氮、尿酸、收缩压呈正相关, 而与肾小球滤过率、高密度脂蛋白胆固醇呈负相关($P<0.01$ 或 0.05)。ROC曲线分析显示, TNF- α 曲线下面积为0.611。**结论** DR患者血清TNF- α 升高与肾损伤指标密切相关。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 肿瘤坏死因子- α ; 肾功能

中图分类号: R 774

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 01-0078-04

Significance of serum TNF- α levels in patients with diabetic retinopathy

WANG Li-yu¹, SUN Hong-yan², WANG Jing², ZHAO Hui-pan², ZHENG Xiu-jin¹, WANG Jun², LIU Li-lian¹, YANG Ming-ming², LIAO Hai-lan^{1,3*} (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518000, China; 3. Longgang District People's Hospital, Shenzhen 518172, China)

Abstract: **Objective** To analyze the significance of serum TNF- α levels in patients with diabetic retinopathy (DR). **Methods** Serum levels of TNF- α and biochemical indexes were determined in 115 DR, 117 type 2 diabetes mellitus (DM), and 121 simple cataract (control group) patients. **Results** Serum TNF- α levels were higher in DR and DM groups than in control group, especially in DR group ($P<0.05$). In DR group, serum TNF- α concentrations were positively correlated with creatinine, blood urea nitrogen, uric acid, and systolic blood pressure, and negatively with eGFR and HDL-C ($P<0.01$ or 0.05). ROC curve analysis showed that the area under the curve of TNF- α was 0.611. **Conclusion** Serum TNF- α levels are associated with renal injury indicators in DR patients.

Key words: diabetic retinopathy; tumor necrosis factor- α ; renal function

糖尿病(DM)已是全球重点关注的公共健康问题, 据文献报道, 2019年全球糖尿病人口约为4.63亿, 2045年将高达7亿, 我国DM患病率居世界首位^[1]。糖尿病视网膜病变(DR)是DM慢性、致盲性眼部微血管并发症, 其发病率显著攀升, 在我国总人群中的发病率为1.14%, DM患者中的发病率为18.45%, 已成为成年人(20~74岁)视力丧失的最常见原因^[2]。DR发病的机制目前仍有待阐明, 长期高血糖状态是其致病的基础, 它是多因素、多代谢途径共同作用的结果, 且与高血压、血脂代谢紊乱、肾病等危险因素相关^[3]。有研究证明, 炎症因子在DR病程进展中起着重要作用,

其中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素等充当着关键角色, 一直是眼科领域研究的焦点和热点^[4-5]。但目前使用炎症标记物来预测及判断DR的进展、预后的研究较少, 寻找DR敏感的炎性血清标志物, 并在早期干预和延缓DR的进展一直是眼科医生面临的难题。本研究通过检测DR及DM患者血清中炎症因子TNF- α 的表达水平, 了解其与DR的关系及意义, 以期指导DR的临床诊断及防治。

1 资料和方法

1.1 研究对象

遵循《赫尔辛基宣言》原则, 研究方案经深圳市人

收稿日期: 2023-02-06

基金项目: 深圳市自然科学基金面上项目(JCYJ20210324113808023)

作者简介: 汪丽玉(1990-), 女, 硕士, 执业医师, E-mail: 437177602@qq.com

通信作者: 廖海兰(1969-), 女, 硕士, 主任医师, E-mail: liaohailan888@126.com

民医院伦理委员会审核批准(批准号: LL-KY-2021171), 所有研究对象均获知情并自愿签署知情同意书。采用病例对照研究, 选择深圳市人民医院眼科 2021 年 2 月-2022 年 2 月收治的 DR 患者 115 例作为 DR 组, 其中男 62 例, 女 53 例, 患者符合 2002 年国际眼病学会制定的 DR 诊断标准, 并行荧光素眼底血管造影(FFA)和检眼镜检查确诊。选择同期收治于本院内分泌科的 2 型糖尿病患者 117 例作为 DM 组, 其中男 60 例, 女 57 例, 符合中国 2 型 DM 防治指南(2020 年版)的诊断标准^[6], 经详细病史及实验室检查确诊, 且所有 DM 患者均请眼科会诊行眼底筛查排除 DR, 已排除 1 型 DM 和其他特殊 DM, 以及有糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷、糖尿病足等 DM 急慢性并发症者。另选取同期收治于眼科的白内障患者 121 例作为对照组, 其中男 57 例, 女 64 例, 纳入标准为无其他眼病及全身疾病的单纯性白内障患者, 排除标准为因致密白内障或屈光介质混浊无法筛查眼底的患者以及近 3 个月内有抗生素、激素、免疫抑制剂、非甾体抗炎药等用药史者。3 组患者均无血脂代谢紊乱、高血压病、严重肝肾功能不全、急性心脑血管病变、恶性肿瘤等全身疾病。

1.2 方法

1.2.1 基础资料收集 所有研究对象入院时均经详细询问病史并记录病例信息, 采集的一般资料包括姓名、年龄、性别、血压、DM 及 DR 病史、既往史、家族史及用药史等, 由本院病案系统记录。

1.2.2 眼部检查 所有研究对象均在暗室作以下检查: 采用 ETDRS 视力表了解最佳矫正视力(BCVA), 采用非接触眼压计(德国 Zeiss 公司)测量眼压, 裂隙灯(日本 Topcon 公司)检查眼前节情况; 散瞳后行检眼镜(苏州六六视觉科技股份有限公司)进行眼底检查, 了解是否存在 DR 并发症(微血管瘤、出血、渗出、微血管异常、灌注区、新生血管、纤维增殖膜等); 采用欧堡 Daytona 超广角激光扫描检眼镜(英国 Optos 公司)采集眼底照相, Spectralis-OCT(德国 Heidelberg 公司)检查有无黄斑区并发症。DR 组患者均行海德堡 Spectralis HRA-FFA(德国 Heidelberg 公司)检查, FFA 由专业的造影医生及相关护士配合操作完成, 由同一位资深副主任医师阅片得出结果。

1.2.3 血液样本采集和检测 所有研究对象需提前禁食水 8 h, 晨起、空腹抽取前臂静脉血, 所有血液样本均由同一专业护士采集, 立即送检验科检测。TNF- α 采用化学发光法(immulite 1000, 英国西门子医学诊断产品有限公司)检测。糖化血红蛋白(HbA1c)水平由色谱法(HA-8180, 日本爱科莱)测定。使用全自动生化分析仪(Cobas-c702, 罗氏公司)及原装试剂盒检测各项生化指标: 己糖激酶比色法检测空腹血糖(FPG); 酶法检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、肌酐(Cr)及尿酸(UA); 直接法检测高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C); 速率法检测谷丙转氨酶(ALT)及谷草转氨酶(AST); 酶促动力法检测尿素氮(BUN); 应用 CLD-EPL 计算法检测肾小球滤过率(eGFR)。所有操作均严格按照检测仪器及试剂盒的说明书进行。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理。计量资料经 Shapira-Wilk 检验均呈正态分布或近似正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析及 LSD- t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 线性相关分析, 采用 ROC 曲线分析血清 TNF- α 对 DR 的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

DR 组和 DM 组的 HbA1c、FPG 明显高于对照组 ($P < 0.01$), DR 组的收缩压、HbA1c 高于 DM 组及对照组 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 血清 TNF- α 的表达

对照组、DR 组和 DM 组的 TNF- α 水平分别为 (7.96 ± 2.17)、(9.52 ± 3.35)、(8.47 ± 2.94) ng/L。DR 组和 DM 组血清 TNF- α 水平高于对照组, 其中 DR 组最高 ($P < 0.01$ 或 0.05)。

2.3 TNF- α 水平与各项临床生化指标相关性分析

DR 组血清 TNF- α 水平与收缩压、UA、Cr、BUN 呈正相关 (r 分别为 0.234、0.263、0.691、0.621, $P < 0.01$ 或 0.05), 与 HDL-C、eGFR 呈负相关 ($r = -0.198$ 、 -0.653 , $P < 0.01$ 或 0.05)。

表 1 3 组基线资料的比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	DM 病程/年	收缩压/mmHg	HbA1c/%	FPG/(mmol/L)
对照组	121	57.55 $\pm$ 14.99	0	128.66 $\pm$ 18.14	5.76 $\pm$ 0.55	5.27 $\pm$ 1.20
DR 组	115	56.81 $\pm$ 11.78	10.83 $\pm$ 7.54 ^a	137.50 $\pm$ 18.56 ^{ab}	7.65 $\pm$ 1.71 ^{ab}	8.26 $\pm$ 3.85 ^a
DM 组	117	54.78 $\pm$ 13.45	9.88 $\pm$ 7.94 ^a	129.58 $\pm$ 19.47	8.83 $\pm$ 2.32 ^a	7.85 $\pm$ 2.81 ^a

与对照组比较: ^a $P < 0.01$; 与 DM 组比较: ^b $P < 0.01$

DM组血清TNF- α 水平与TC、ALT、BUN、AST、Cr呈正相关(r 分别为0.193、0.412、0.391、0.500、0.568, $P<0.01$ 或0.05),与eGFR呈负相关($r=-0.468$, $P<0.01$)。

2.4 ROC曲线分析TNF- α 水平对DR的诊断价值

曲线下面积(AUC)=0.611, 见图1, 最佳截断值为8.888, 敏感度为68.38%, 特异度为53.04%, 95%置信区间为0.538~0.683。

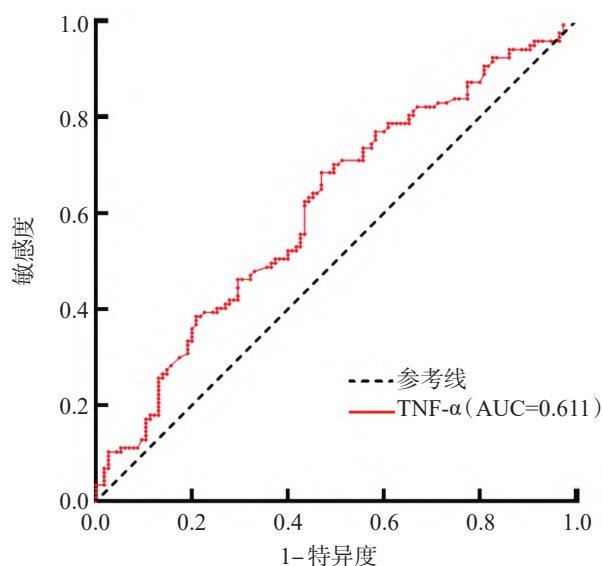


图1 ROC曲线分析TNF- α 水平对DR的诊断价值

3 讨论

DR是一种慢性致盲性眼病, 发病率日益增高, 已成为全球共同面临的公共卫生危机之一。DR的发病机制涉及多种生化途径, 目前仍未完全明了, 越来越多的研究证明炎症是DR病理生理中的重要因素。生理情况下, 视网膜免疫细胞可维持视网膜免疫内稳态, 但在高糖环境下, 打破其内环境的平衡, 先天免疫的激活维持了慢性炎症状态, 这种低水平慢性炎症状态存在于DR的不同阶段^[7-8], 诱发了许多炎症细胞因子(如血管内皮生长因子、白介素、TNF- α 等)的分泌释放增加, 形成炎症的级联反应促进DR的发生和进展, 长期过度激活的炎症反应使视网膜组织重塑和功能丢失, 对患者视力造成不可逆的损害^[9-11]。

本研究结果发现, 与对照组及DM组比较, 炎症因子TNF- α 在DR组血清中高表达, 且DM组TNF- α 水平也显著高于对照组, 推测TNF- α 参与了DR的病理进程并发挥重要作用。细胞因子是一类由免疫细胞产生的调节免疫反应和炎症反应蛋白质或多肽, 它们通过复杂的免疫调节网络, 参与了DR的病理全程, TNF- α 是最核心的促炎细胞因子之一^[12]。既往研究也发

现, DR组患者血清中TNF- α 水平显著高于对照组, 证明炎症活动随着疾病进展而增加, TNF- α 可能参与了DR的发生和发展, 且可用作DR的生物标志物和DR的潜在治疗靶点^[13-15]。此外, TNF- α 在DR患者眼部表达水平亦升高: Rasier等^[16]证实在DR患者玻璃体样本中TNF- α 和IL-8水平均明显高于对照组, 认为炎症因子在DR发病机制中起重要的作用; Feng等^[17]发现增殖性DR患者房水中TNF- α 水平均比非增殖性DR和对照组高, 推断其可能与DR的病程、疾病严重程度及预后相关。也有研究发现DR患者眼部TNF- α 水平反而低于无糖尿病者^[18]。本研究中, DR组患者血清TNF- α 水平显著增加, 原因可能是由于高血糖条件下, TNF- α 可促使内皮细胞凋亡、破坏视网膜血管壁的正常功能使视网膜血管通透性增加、诱导眼内新生血管生成, 同时亦诱发其他炎症因子释放和共同作用, 促进DR的病理过程。

本研究相关性分析结果显示, DR组血清TNF- α 水平与UA、Cr、BUN、eGFR等肾损伤指标呈显著相关。这些结果表明, DR患者血清中TNF- α 呈高水平表达的同时患者的肾损伤也更严重, 推测TNF- α 均在DR和糖尿病肾病(DKD)的炎症致病机制中起加速作用。TNF- α 在DKD中可介导多种生物学效应, 如对肾细胞的直接细胞毒性、诱导细胞凋亡和坏死、改变肾小球内血流动力学等^[19]。研究表明, DKD是DR进展的独立危险因素, 二者均为DM最常见的微血管并发症, 它们具有共同的致病危险因素、相似的解剖基础及发病机制, 互相影响病情的进展^[20-21]。Hsieh等^[22]也发现, DR患者的血清Cr、尿蛋白与肌酐比水平高于无DR的患者, eGFR水平低于无DR的患者。另有研究表明增殖性DR患者玻璃体中亦发现炎症因子与血清Cr、BUN、eGFR明显相关^[23]。因此, DR与DKD病程进展上有一定平行性, 肾损伤指标的检测对DR有一定的临床指导意义。本研究亦发现DR组血清TNF- α 水平与HDL-C、收缩压有相关性, 血压、血脂已是DR公认的危险因素, 控制DM患者血压、血脂可减少DR的发生、发展^[24]。

此外, ROC曲线也显示炎症因子TNF- α 对DR有一定的诊断价值, 可能成为监测、辅助诊断DR的临床生物指标之一。目前暂无广泛且有效的炎症生物标记物在早期预测及判断DR的进展、预后, TNF- α 是否可成为DR特异性敏感的血清炎症指标, 降低其血清水平是否能延缓DR病情进展, 能否成为DR治疗的新靶点, 仍有待进一步研究。本研究也存在一定局限性: 首

先, 各组样本量较少, 未来仍需大量样本进行前瞻性队列研究; 其次, 对照组选择了单纯白内障人群, 已尽量排除炎症因素的干扰, 但仍有可能对实验结果产生影响。

综上, DR组血清中TNF- α 的水平显著升高, 推测炎症调节参与了DR的病程, 且TNF- α 水平受肾损伤指标影响。TNF- α 对DR有一定诊断价值, 可以成为辅助诊治DR的临床生物指标之一, 为DR的炎症机制研究及临床诊治提供新方向、新靶点。

参考文献:

- [1] TEO Z L, THAM Y C, YU M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(11):1580-1591.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(4):241-247.
- [3] YAU J W, ROGERS S L, KAWASAKI R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3):556-564.
- [4] TANG J, KERN T S. Inflammation in diabetic retinopathy[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2011, 30(5):343-358.
- [5] MESQUIDA M, DRAWNEL F, FAUSER S. The role of inflammation in diabetic eye disease[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(4):427-445.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4):311-398.
- [7] AKHTAR-SCHÄFER I, WANG L, KROHNE T U, et al. Modulation of three key innate immune pathways for the most common retinal degenerative diseases[J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(10): e8259.
- [8] PAN W W, LIN F, FORT P E. The innate immune system in diabetic retinopathy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 84:100940.
- [9] SEMERARO F, CANCARINI A, DELL'OMO R, et al. Diabetic retinopathy: Vascular and inflammatory disease[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015:582060.
- [10] RÜBSAM A, PARIKH S, FORT P E. Role of inflammation in diabetic retinopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 942.
- [11] CHEUNG N, MITCHELL P, WONG T Y. Diabetic retinopathy[J]. *Lancet*, 2010, 376(9735):124-136.
- [12] LIU C, CHU D, KALANTAR-ZADEH K, et al. Cytokines: From clinical significance to quantification[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(15):e2004433.
- [13] KOLEVA-GEORGIEVA D N, SIVKOVA N P, TERZIEVA D. Serum inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α and VEGF have influence on the development of diabetic retinopathy[J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2011, 53(2):44-50.
- [14] YAO Y, LI R, DU J, et al. Tumor necrosis factor- α and diabetic retinopathy: Review and meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 485:210-217.
- [15] 徐芳. 2型糖尿病视网膜病变患者血清氧化水平与炎症因子的关系及其临床意义[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(2):309-312.
- [16] RASIER R, ARTUNAY O, GORMUS U, et al. Interleukin-8 and tumor necrosis factor- α levels in vitreous samples from patients with diabetic retinopathy[J]. *Int Eye Sci*, 2013, 13(12):2365-2369.
- [17] FENG S, YU H, YU Y, et al. Levels of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- α in aqueous humor of patients with diabetic retinopathy[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018:8546423.
- [18] CHEN H, ZHANG X, LIAO N, et al. Assessment of biomarkers using multiplex assays in aqueous humor of patients with diabetic retinopathy[J]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17(1):176.
- [19] NAVARRO-GONZÁLEZ J F, MORA-FERNÁNDEZ C, MUROS DE FUENTES M, et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(6):327-340.
- [20] WONG C W, WONG T Y, CHENG C Y, et al. Kidney and eye diseases: Common risk factors, etiological mechanisms, and pathways[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(6): 1290-1302.
- [21] JENG C J, HSIEH Y T, YANG C M, et al. Diabetic retinopathy in patients with diabetic nephropathy: Development and progression[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0161897.
- [22] HSIEH Y T, TSAI M J, TU S T, et al. Association of abnormal renal profiles and proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema in an Asian population with type 2 diabetes[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(1):68-74.
- [23] WU G, LIU B, WU Q, et al. Correlations between different angiogenic and inflammatory factors in vitreous fluid of eyes with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:727407.
- [24] SONG P, YU J, CHAN K Y, et al. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Glob Health*, 2018, 8(1):010803.

(责任编辑: 刘建滔)