

• 论 著 •

糖尿病视网膜病变患者尿微量清蛋白与血清 C-反应蛋白水平的变化及意义

潘爱平, 杨云霞, 徐洪磊

(江苏省响水县人民医院检验科, 江苏响水 224600)

摘要:目的 探讨糖尿病视网膜病变(DR)患者尿微量清蛋白(UMA)和血清 C-反应蛋白(CRP)水平的变化及意义。方法 选取 2 型糖尿病(T2DM)患者 152 例,分为无糖尿病视网膜病变组(NDR 组)65 例、非增生性糖尿病视网膜病变组(NPDR 组)53 例、增生性糖尿病视网膜病变组(PDR 组)34 例;另选取 40 例健康体检者为健康对照组(NC 组),检测 UMA 和血清 CRP 水平及相关临床参数。结果 UMA 及血清 CRP 水平在 NC 组、NDR 组、NPDR 组及 PDR 中依次升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);Spearman 相关分析显示,T2DM 患者 UMA 与 CRP 呈显著正相关($r = 0.311, P < 0.05$);UMA 与病程、空腹血糖(FBG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)呈正相关($P < 0.05$),CRP 与病程、FBG、HbA1c 及 HOMA-IR 呈正相关($P < 0.05$)。结论 DR 的发展与肾损害联系密切,慢性炎症与高糖血症及胰岛素抵抗可能通过影响 T2DM 患者的肾功能参与 DR 的发生与发展。

关键词:糖尿病视网膜病变; 尿微量清蛋白; C-反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.09.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)09-1192-03

The changes of urine microalbuminuria and serum C-reactive protein levels in patients with diabetic retinopathy and its significance

Pan Aiping, Yang Yunxia, Xu Honglei

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Xiangshui County, Xiangshui, Jiangsu 224600, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of urine microalbuminuria(UMA) and serum C-reactive protein(CRP) levels in patients with diabetic retinopathy(DR) and its significance. **Methods** A total of 152 type 2 diabetes mellitus(T2DM) patients were included and 40 healthy individuals as normal controls(NC). T2DM patients were divided into 3 groups, 65 patients with non-diabetic retinopathy(NDR group), 53 patients with non-proliferative diabetic retinopathy(NPDR group) and 34 patients with proliferative diabetic retinopathy(PDR group). UMA, CRP and other clinical parameters were detect. **Results** The level of UMA and CRP increased progressively from NC, NDR, NPDR, to PDR groups, and there were significant differences among groups($P < 0.05$). The analysis of spearman rank correlation showed that UMA was positively associated with CRP($r = 0.311, P < 0.05$). UMA was also positively associated with the duration of diabetes, fasting blood glucose(FBG), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C), hemoglobin A1c(HbA1c) and homeostasis model assessment of insulin resistance($P < 0.05$), and CRP was also positively associated with the duration of diabetes, FBG, HbA1c and HOMA-IR($P < 0.05$). **Conclusion** The development of DR is closely associated with kidney injury, and chronic inflammation, hyperglycemia and insulin resistance may be involved in the development and pathogenesis of DR by interacting the renal function of T2DM patients.

Key words: diabetic retinopathy; urine microalbuminuria; C-reactive protein

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,其致病机制复杂。有研究认为 DR 是一种“炎症性病变”,是由炎症细胞浸润导致的细胞水肿及内皮细胞功能紊乱继而引起微循环障碍直至视网膜新生血管形成^[1-2]。C-反应蛋白(CRP)是慢性炎症的敏感指标,是糖尿病相关血管性病变强有力的预示因子及危险因子^[3]。新近研究发现,尿微量清蛋白(UMA)不仅能反映早期肾损害,同时也能反映全身内皮细胞功能损伤及小血管或微血管病变^[4]。本研究通过观察 2 型糖尿病(T2DM)合并 DR 患者 UMA 及血清 CRP 水平的变化,同时分析其与相关临床指标的关系,探讨 DR 的可能致病机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 10 月至 2015 年 6 月于本院就诊的 T2DM 患者 152 例,诊断均符合 1999 年世界卫生组织(WHO)制定的糖尿病诊断标准。以直接眼底镜检查及眼底荧光血管造影为依据,按 1984 年全国眼底病协作组制定的 DR

诊断标准将 T2DM 患者分为无糖尿病视网膜病变组(NDR 组)65 例,男 34 例,女 31 例,平均年龄为(59.76±8.82)岁;非增生性糖尿病视网膜病变组(NPDR 组)53 例,男 29 例,女 24 例,平均年龄为(60.85±9.73)岁;增生性糖尿病视网膜病变组(PDR 组)34 例,男 15 例,女 19 例,平均年龄为(61.42±9.68)岁;另选取本院同期的健康体检者 40 例为健康对照组(NC 组),男 23 例,女 17 例,平均年龄(60.15±8.76)岁。所有研究对象均排除糖尿病急性并发症、恶性肿瘤、急慢性感染、肝功能不全等疾病。

1.2 方法 所有受试者禁食 10~12 h 于清晨空腹采血,同时收集随机尿标本 1 份,用于检测 UMA。UMA 及血清 C-反应蛋白(CRP)采用美国 Beckman Coulter 公司 IMMAGE 800 特种蛋白分析仪及其配套试剂检测;空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测使用 Roche 公司 P800 全自动生

化分析仪及其配套试剂;空腹血清胰岛素检测使用美国 Beckman Coulter 公司 UniCel DXI 800 化学发光仪及配套试剂检测,采用稳态模型的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评估胰岛素抵抗程度,公式为 $HOMA-IR = (FBG \times \text{空腹胰岛素}) / 22.5$ 。取 2 mL 全血置于 EDTA-K₂ 抗凝管检测糖化血红蛋白 A1c (HbA1c),使用美国伯乐公司的 D-10 糖化血红蛋白分析仪及其配套试剂。

1.3 统计学处理 使用 SPSS17.0 统计学软件进行统计分析。正态分布数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布数据用中位数和四分位间距 $M(QR)$ 表示表示。正态分布数据多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较用 LSD-*t*、*P* 检验;偏态分布的数据多组间比较采用非参数检验(Kruskal-Wallis *H* 检验),组内

两两比较用 Nemenyi 检验;相关性分析用 Spearman 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组间一般临床资料比较 NDR、NPDR 及 PDR 组中 FBG、TC、TG、LDL-C、HbA1c 及 HOMA-IR 均高于 NC 组, HDL-C 低于 NC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);PDR 组中病程及 HOMA-IR 均高于 NPDR 及 NDR 组,NPDR 组高于 NDR 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组间 UMA 及血清 CRP 水平比较 UMA 及血清 CRP 水平在 NC 组、NDR 组、NPDR 组及 PDR 中依次升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 各组间一般临床资料比较

项目	NC 组(<i>n</i> =40)	NDR 组(<i>n</i> =65)	NPDR 组(<i>n</i> =53)	PDR 组(<i>n</i> =34)	<i>P</i>
男/女(<i>n/n</i>)	23/17	34/31	29/24	15/19	0.691
年龄(岁)	60.15±8.76	59.76±8.82	60.85±9.73	61.42±9.68	0.483
病程(年)	—	5.92±5.84	8.84±7.69	11.87±10.27	<0.05
FBG(mmol/L)	4.45±0.70	7.84±2.79	8.16±2.67	8.31±2.95	<0.05
TC(mmol/L)	4.14±1.12	4.71±1.25	4.64±1.31	4.82±1.33	<0.05
TG(mmol/L)	1.19±0.57	1.82±1.26	1.87±1.29	1.88±1.38	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.41±0.39	1.15±0.48	1.11±0.53	1.09±0.55	<0.05
LDL-C(mmol/L)	2.16±0.61	2.98±0.79	2.92±0.84	3.04±0.85	<0.05
HbA1c(%)	5.59±0.45	8.27±1.88	8.37±1.92	8.41±1.98	<0.05
HOMA-IR	2.19±1.27	4.83±2.86	5.92±3.67	7.23±3.95	<0.05

—:无数据。

表 2 各组间 UMA 及血清 CRP 平比较[M(QR)]

项目	NC 组(<i>n</i> =40)	NDR 组(<i>n</i> =65)	NPDR 组(<i>n</i> =53)	PDR 组(<i>n</i> =34)	<i>P</i>
UMA(mg/dL)	1.19(1.12)	2.25(2.73)	6.93(9.22)	19.64(25.48)	<0.05
CRP(mg/L)	2.36(1.62)	4.25(5.74)	6.12(6.34)	7.61(10.83)	<0.05

2.3 T2DM 患者 UMA 与血清 CRP 水平间的关系 T2DM 患者血清 UMA 与血清 CRP 水平呈显著正相关(Spearman 相关系数: $r = 0.311, P < 0.05$),见图 1。

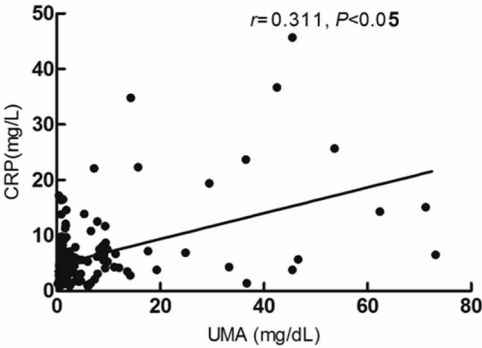


图 1 T2DM 患者血清 APN 水平与 VEGF 水平间的关系

2.4 T2DM 患者 UMA 及 CRP 与其他临床参数间的关系 Spearman 相关分析显示,UMA 与病程、FBG、LDL-C、HbA1c 及 HOMA-IR 呈正相关($P < 0.05$),CRP 与病程、FBG、HbA1c 及 HOMA-IR 呈正相关($P < 0.05$),见表 3。

表 3 T2DM 患者 UMA 及 CRP 与其他临床参数间的关系

项目	UMA		CRP	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	0.127	0.118	0.111	0.172
病程(年)	0.285	<0.05	0.283	<0.05
FBG(mmol/L)	0.199	<0.05	0.164	<0.05
TC(mmol/L)	0.131	0.109	0.082	0.314
TG(mmol/L)	0.144	0.076	0.087	0.284
HDL-C(mmol/L)	-0.139	0.087	-0.085	0.297
LDL-C(mmol/L)	0.176	<0.05	0.106	0.194
HbA1c(%)	0.266	<0.05	0.229	<0.05
HOMA-IR	0.297	<0.05	0.247	<0.05

3 讨 论

UMA 是一项反映肾脏早期病变的良好标志物,但目前临床对于 UMA 与其他疾病如 DR 的关系知之较少。DR 与糖尿病肾病(DN)是糖尿病中最常见的两种微血管并发症,两者有相似的病理基础,DR 的严重程度与肾功能衰退及发展为慢性肾病的风险密切相关^[5]。研究表明,无论在 1 型糖尿病或

T2DM 中,UMA 均是 DR 的一个重要的风险因素^[6-7]。

本研究中,随着 DR 的发展,即在 DR 的不同进展阶段,UMA 逐渐增高,提示 DR 的发展与肾功能进行性损伤联系密切。此外,在 T2DM 患者中,随着 DR 的发展,CRP 水平逐渐升高,且与 UMA 呈显著正相关,提示 DR 患者 UMA 增高与慢性炎症有关。新近的一项研究对包含 5 127 例亚洲多种族人群的观察发现,CRP 作为炎症因子可加重 UMA 排泄率,升高的 CRP 水平和 UMA 及大量清蛋白尿均呈独立正相关,且该相关性不依赖于糖尿病、高血压等其他疾病^[8]。此外,大量的研究数据表明,在 DN 患者的肾组织,血清或尿液中,相关炎症因子如 CRP、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-18 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等均呈显著高表达^[9]。有研究还发现,CRP 能够刺激视网膜血管内皮细胞产生过量的氧自由基,使细胞膜上的脂肪酸产生过氧化物,引起血管内皮细胞功能损伤、视网膜血管逐渐形成^[10]。因此,CRP 在包括 DR 及 DN 的糖尿病微血管并发症的发生发展中起着重要作用。

本研究还显示,在包括 NDR、NPDR 及 PDR 的所有 T2DM 患者中,UMA 和 CRP 与病程、FBG、HbA1c 及 HOMA-IR 均呈显著正相关,提示随着 T2DM 的进展,高糖血症及胰岛素抵抗程度影响 DR 患者 UMA 及炎症水平,且它们可能通过相互作用影响患者的肾功能。FBG 及 HbA1c 均为反映糖尿病患者血糖控制状况的指标,并且与 HOMA-IR 关系密切,与 FBG 相比,HbA1c 的个体差异较小,且可以反映患者过去数周的血糖控制情况。Hsu 等^[11]一项前瞻性队列研究表明,T2DM 患者的 HbA1c 水平和 UMA 呈独立正相关。该研究团队的另一项研究显示,T2DM 患者的 HOMA-IR 与 UMA 呈显著正相关,且胰岛素抵抗程度能独立预测 UMA 水平^[12]。Bahceci 等^[13]研究表明,炎症、高糖血症及胰岛素抵抗均为 T2DM 患者发展为心血管疾病的风险因素,且三者有协同效应,该研究同样显示 CRP 与 FBG、HbA1c 及 HOMA-IR 呈正相关,与本研究结果一致。

总之,本研究显示 DR 患者 UMA 和 CRP 水平升高且呈正相关,两者均与 FBG、HbA1c 及 HOMA-IR 呈正相关,提示 DR 的发展与肾损伤联系密切,慢性炎症、高糖血症及胰岛素抵抗可能通过影响肾功能参与 DR 的发生与发展,且三者可能有协同作用。

参考文献

[1] Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease[J]. Br J Ophthalmol,2002,86(4):363-365.

(上接第 1191 页)

[3] XE-2100 血细胞分析复检标准制定协作组. Sysmex XE-2100 自动血细胞分析和白细胞分类的复检规则探讨[J]. 中华检验医学杂志,2008,31(7):752-757.

[4] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:136-137.

[5] 孙育. 96 例血细胞分析仪检测血小板计数假性减少原因分析与纠正[J]. 医学综述,2013,19(21):4021-4022.

[6] 范小斌,罗燕飞. 两种血小板计数方法的比较及其评价[J]. 广州医学院学报,2012,40(5):59-61.

[7] 郑文芝. 临床基础检验学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2012:

[2] Tarr JM, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy[J]. ISRN Ophthalmol,2013,20(13):343-360.

[3] Mita T, Watada H, Uchino H, et al. Association of C-reactive protein with early-stage carotid atherosclerosis in Japanese patients with early-state type 2 diabetes mellitus[J]. Endocr J, 2006, 53(5):693-698.

[4] Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Jirawatnotai S. Association between serum uric acid level and microalbuminuria to chronic vascular complications in Thai patients with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications,2014,28(2):124-129.

[5] Zhang H, Wang J, Ying GS, et al. Diabetic retinopathy and renal function in Chinese type 2 diabetic patients[J]. Int Urol Nephrol, 2014,46(7):1375-1381.

[6] Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Reyes-Torres J, et al. Relationship between diabetic retinopathy, microalbuminuria and overt nephropathy, and twenty-year incidence follow-up of a sample of type 1 diabetic patients[J]. J Diabetes Complications, 2012, 26(6):506-512.

[7] Boelter MC, Gross JL, Canani LH, et al. Proliferative diabetic retinopathy is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. Braz J Med Biol Res,2006,39(8):1033-1039.

[8] Sabanayagam C, Lee J, Shankar A, et al. C-reactive protein and microalbuminuria in a multi-ethnic Asian population[J]. Nephrol Dial Transplant,2010,25(4):1167-1172.

[9] Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation[J]. World J Diabetes,2014,5(3):393-398.

[10] Tomic M, Ljubic S, Kastelan S. The role of inflammation and endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. Coll Antropol,2013,37(Suppl 1):51-57.

[11] Hsu CC, Chang HY, Huang MC, et al. HbA1c variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes; a 7-year prospective cohort study[J]. Diabetologia, 2012, 55(12):3163-3172.

[12] Hsu CC, Chang HY, Huang MC, et al. Association between insulin resistance and development of microalbuminuria in type 2 diabetes; a prospective cohort study[J]. Diabetes Care,2011,34(4):982-987.

[13] Bahceci M, Tuzcu A, Ogun C, et al. Is serum C-reactive protein concentration correlated with HbA1c and insulin resistance in type 2 diabetic men with or without coronary heart disease[J]. J Endocrinol Invest,2005,28(2):145-150.

(收稿日期:2015-11-11)

106-109.

[8] Dai Q, Zhang G, Lai C, et al. Two cases of false platelet clumps flagged by the automated hematology analyzer Sysmex XE-2100[J]. Clin Chim Acta,2014,15(429):152-156.

[9] 李文雅,郝明. 浅谈血涂片镜检在血常规检验中的重要意义[J]. 现代诊断与治疗,2013,24(12):2744-2745.

[10] 凌勋,周道银,惠小阳,等. 荧光染色法与电阻抗法检测血小板方法的比较[J]. 中华检验医学杂志,2004,27(10):717-718.

(收稿日期:2016-01-28)