

血清胱抑素 C、血脂及高敏 C 反应蛋白与 糖尿病视网膜病变的相关性研究

张 敏¹, 邓仁生¹, 文 茜¹, 阮余霞^{2*}

(1.湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院内分泌科,湖北 恩施 445000;

2.江汉大学附属第三医院眼科)

摘 要: **目的** 探讨 2 型糖尿病病人血清胱抑素 C(Cys-C)、血脂水平以及高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平及病程与 2 型糖尿病视网膜病变(DR)的相关性。**方法** 收集本科室住院的糖尿病病人 90 例作为研究对象,根据 DR 病变程度分组,比较不同组别病人 Cys-C、血脂及 hs-CRP 水平。**结果** 90 例糖尿病,DR1 期 48 例,占 53.33%,DR2 期 14 例,占 15.56%,DR3 期 10 例,占 11.11%,DR4 期 6 例,占 6.67%,DR5 期 12 例,占 13.33%。随着分期的递增,其病程、血糖、糖化血红蛋白、血脂、hs-CRP、Cys-C 以及 24 h 尿蛋白定量(24 h-UAE)水平依次升高,HDL-C 水平呈依次降低;Spearman's 相关性分析显示,Cys-C、hs-CRP 及病程与 DR 发生相关,是诱发 DR 的独立危险因素。**结论** Cys-C、Hs-CRP 及病程是 DR 发病的独立危险因素,对于确诊为糖尿病的病人,应早期行眼底检查,及早发现视网膜病变,并控制血糖及血脂水平,以延缓 DR 的病情,改善临床结局。

关键词: 糖尿病; 视网膜病变; 血清胱抑素 C; 高敏 C 反应蛋白; 病程

中图分类号:R587.2

文献标识码:A

Study on the relationship between serum cystatin C, blood lipid and high sensitive C reactive protein and diabetic retinopathy

ZHANG Min, DENG Rensheng, WEN Qian, et al

(Department of Endocrine, Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital of Hubei,
Enshi 445000, Hubei, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relation between serum cystatin C (Cys), blood lipid, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels and course of disease in diabetic retinopathy (DR) correlation. **Methods** 90 cases of diabetes mellitus patients were collected as the research object, and grouped according to the severity of DR, comparing the levels of Cys-C, blood lipid and hs-CRP of different groups. **Results** Among 90 cases of diabetes, there were 48 cases of DR1 (53.33%), 14 cases of DR2 (15.56%), 10 cases of DR3 (11.11%), 6 cases of DR4 (6.67%), 12 cases of DR5 (13.33%). Along with the up grade and prolong of course of disease, blood glucose, HbA1c, blood lipids, hs-CRP and Cys-C and 24 h-UAE levels were more than 1 phase and increased by grade of DR but not HDL-C level. By a Spearman's regression analysis, Cys-C, hs-CRP and the course of disease were associated with DR and were independent risk factors for DR. **Conclusion** Cys-C, hs-CRP and the course of disease are independent risk factors for the onset of DR, so the fundus examination and detection retinopathy should be actualized early for the diabetic patients, and the levels of blood glucose and blood lipid should be controlled, which were useful to delay DR condition and improve clinical outcomes.

Key words: diabetes mellitus; retinopathy; serum cystatin C; high sensitivity C reactive protein; course of disease

发并发症之一^[1],严重者可直接导致病人视力降低或致盲。早期诊断和治疗 DR 对病人的临床结局至关重要。所以在病人已被明确诊断为 2 型糖尿病后,其就应定期进行眼底检查,以便及早发现 DR 及控制其进展^[2]。本研究测定了 90 例糖尿病病人血清 Cys-C、血脂以及 hs-CRP 水平变化,并对其进行基础临床分析,以探讨与 DR 发病有关的敏感指标,为早期 DR 的诊断提供有价值的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 3 月收治的 90 例 DM 病人为对象。入组标准:年龄≥18 岁;符合 1999 年世界卫生组织制定的 DM 诊断及分型标准;对本研究患者签知情同意。男 52 例,女 38 例,年龄 33~70 岁,平均年龄(59.64±3.10)岁;所有入组受试者均进行眼底荧光血管造影检查,参照 2002 年国际分期标准对发生视网膜病变的病人进行分组,无视网膜病变组(1 期),轻度非增殖性 DR 组(2 期),中度非增殖性 DR 组(3 期),重度非增殖性 DR 组(4 期),增殖性 DR 病组(5 期)。

1.2 方法 入组后,由专人负责对病人的基本信息,包括年龄、病程、医保情况、血压、并发症等进行收集。于空腹 8h 后清晨抽取肘静脉血进行空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(P2hBG)、糖化血红蛋白(HbA1C)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低

密度脂蛋白(LDL-C)、甘油三酯(TG)、Cys-C、hs-CRP 的检测,同时测定尿常规,晨尿测尿微量白蛋白,并测定 24 h 尿白蛋白(24 h-UAE)。血糖的测定应用葡萄糖氧化酶方法;TG、TC 采用酶法^[3];HDL-C、LDL-C 采用沉淀法,hs-CRP、Cys-C、24 h 尿蛋白定量(24h-UAE)采用快速免疫比浊法。

1.3 统计学处理 数据资料的采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,应用 SPSS13.0 统计软件进行,分类资料的描述统计采用数量或比例,正态分布的非正态分布的计数资料组间采用 Mann-Whitney U 检验,组间两两比较采用 Tukey's 检验,三组以上组间比较则采用 One Way ANOVA。相关性分析中计数资料不符合正态分布,因此选择 Spearman's 相关性分析,分类资料的组间比较采用卡方(χ^2)检验,以 $P<0.05$ 为差异具有显著性标准。

2 结 果

2.1 各组一般资料比较 90 例 2 型糖尿病,DR1 期 48 例,占 53.33%,DR2 期 14 例,占 15.56%,DR3 期 10 例,占 11.11%,DR4 期 6 例,占 6.67%,DR5 期 12 例,占 13.33%。不同 DR 分期组间的年龄和性别比无显著性差异($P>0.05$),而在患病病程(<10 年、 >10 年)、24 h-UAE(<300 、 >300)方面差异显著($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组一般资料比较

DR 分期	男/女	年龄	病程		24 h-UAE($\mu\text{mol}/\text{mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$)	
			<10 年	>10 年	<300	>300
1 期	26/22	54.95±6.07	29	19	30	18
2 期	8/6	56.05±5.22	7	7	6	8
3 期	7/3	60.31±2.36	5	5	6	4
4 期	4/2	62.09±2.10	3	3	4	2
5 期	6/6	58.31±2.42	6	6	6	6
$\chi^2/t/F$	0.975	0.456	4.023		5.824	
P	>0.05	>0.05	<0.05		<0.05	

2.2 各组临床指标检测水平分析 2、3、4、5 各期的病程、舒张压(DBP)、收缩压(SBP)、FBG、P2hBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、Cys-C、hs-CRP、24 h-UAE 水平平均比 1 期升高($P<0.05$),且呈依次升高($P<0.05$);HDL-C 水平呈依次降低($P<0.05$),见

表 2。
2.3 DR 危险因素 经 Spearman's 相关性分析,Cys-C、hs-CRP、病程与 DR 的发生具有相关性,是诱发 DR 发生的独立危险因素,见表 3。

表2 各组临床指标比较

临床指标	1 期	2 期	3 期	4 期	5 期
病程(年)	6.4±1.1	8.2±1.7 ^a	11.5±2.1 ^{ab}	13.0±4.6 ^{abc}	15.3±3.7 ^{abcd}
DBP(P/mmHg)	66±12	71±9	73±13	76±12	80±15
SBP(P/mmHg)	127±22	131±20	134±21	137±23	145±28
FBG(c/mmol/L)	7.31±1.15	7.95±3.47 ^a	9.11±1.33 ^{ab}	9.99±2.03 ^{abc}	11.14±2.23 ^{abcd}
P2hBG(c/mmol/L)	11.40±3.69	12.67±4.49 ^a	14.13±1.20 ^{ab}	14.94±1.66 ^{abc}	15.90±1.77 ^{abcd}
TC(c/mmol/L)	4.12±3.10	5.15±3.35 ^a	6.30±1.49 ^{ab}	7.04±1.44 ^{abc}	7.98±1.96 ^{abcd}
TG(c/mmol/L)	1.59±0.59	1.79±0.65 ^a	2.02±0.30 ^{ab}	2.25±0.62 ^{abc}	2.45±0.18 ^{abcd}
LDL-C(c/mmol/L)	2.73±0.46	3.16±0.77 ^a	3.52±0.65 ^{ab}	4.17±1.24 ^{abc}	5.26±1.17 ^{abcd}
HDL-C(c/mmol/L)	1.20±0.35	1.09±0.24 ^a	0.97±0.30 ^{ab}	0.84±0.10 ^{abc}	0.78±0.09 ^{abcd}
HbA1c(c/mmol/L)	7.10±1.30	7.54±1.40 ^a	8.23±1.57 ^{ab}	8.94±1.17 ^{abc}	9.60±1.12 ^{abcd}
Cys-C(c/mg/L)	1.00±0.43	1.46±0.51 ^a	1.97±0.40 ^{ab}	2.29±0.74 ^{abc}	2.98±1.13 ^{abcd}
Hs-CRP(c/mg/L)	3.68±0.94	4.93±1.13 ^a	6.25±1.06 ^{ab}	7.63±1.24 ^{abc}	9.57±1.41 ^{abcd}
24 h-UAE(qm/mg·24 h ⁻¹)	162.3±83.20	245.6±155.9 ^a	314.7±166.9 ^{ab}	397.8±145.3 ^{abc}	476.8±156.5 ^{abcd}

与1期比较,a; $P<0.05$;与2期比较,b; $P<0.05$;与3期比较,c; $P<0.05$;与4期比较,d; $P<0.05$

表3 不同指标对DR的Spearman's相关性分析

	P 值	r 值*
病程	0.012	0.927
Cys-C	0.008	0.885
Hs-CRP	0.001	0.804

*:简单相关系数

3 讨 论

Cys-C 是目前糖尿病并发症的早期诊断指标。糖尿病视网膜病变与糖尿病肾病一样为微血管病变范畴,研究显示^[4],Cys-C 在肾脏组织学或肾脏结构出现病变之前其水平已开始升高。同样,有报道显示^[5],在2型糖尿病DR的初期,Cys-C 的水平即已上升,其特异性要优于尿微量白蛋白。本研究检测了糖尿病病人血清 Cys-C 水平,结果发现,DR 2、3、4、5 期病人的 Cys-C 水平与1期对比显著上升,且DR病情重其升高幅度越高,说明在与肾脏病变相同,在糖尿病病人早期视网膜受损时 Cys-C 水平已开始发生改变,即推测 Cys-C 在诊断糖尿病肾病的同时还可作为视网膜病变的指标之一。

以往对于糖尿病肾病的研究主要集中于微量白蛋白尿,其是肾脏发生改变的初期因子,然而近期发现视网膜病变的早期,也检测出微量白蛋白尿改变,表明其也可预测DR的发生及进展^[6]。本研究测定了更为确切的24h-UAE值。检测结果显示,DR及其严重程度与24h-UAE具有相关性。Cys-C及尿蛋白均为评估肾脏损害程度的指标,由此可见,视网膜的病变与病人肾脏功能的改变具有关联性。

CRP 是血管以及全身炎症反应的标志性指标

之一,而糖尿病虽是一种内分泌系统疾病但同时也属于炎症性疾病^[7]。大量临床报道显示,糖尿病病人CRP水平较正常健康人明显上升,这可能是与病人存在胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能下降,体内激素水平异常等因素有关。hs-CRP一直是机体炎症状态的标志物。樊华等^[8]研究显示,hs-CRP是诱发糖尿病病人患微血管病变的独立因素。Van Hecke,等^[9]研究显示,高水平的hs-CRP与视网膜病变的发生及严重程度有关,其作用原理可能是由于高水平的hs-CRP引起局部炎症反应,损伤局部血管功能,产生微血管病变,从而引起视网膜病变,而hs-CRP在血糖浓度高的环境中诱发炎症反应的作用大大提升^[10]。本次研究表明,糖尿病微血管病变病人2期、3期、4期、5期hs-CRP高于期1期的病人,且随着视网膜病变的严重程度hs-CRP水平依次增高,差异显著($P<0.05$),与Van Hecke等^[9]研究结果相一致,提示hs-CRP水平升高可能参与和影响了微血管的病变。

同时本次研究结果还显示,2、3、4、5各期的病程、FBG、P2hBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C与1期相比呈依次性上升,HDL-C呈依次性下降,表明DR的发生与病程,血糖、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HDL-C水平有关,因此,合理控制血糖、血脂水平对病人预后极为重要。且经Logistic多元回归分析表明,Cys-C、Hs-CRP及病程与DR发生相关,是诱发DR的独立的危险因素。

综合上述,糖尿病病人病程时间越久,DR的发病率上升越显著,血糖、血脂控制不佳以及微量白蛋白尿的存在可加速DR的发生和发展。

(下转第41页)

- [11] Iwanami J, Mogi M, Tsukuda K, et al. Effect of angiotensin II type 2 receptor deletion in hematopoietic cells on brain ischemia-reperfusion injury [J]. *Hypertension*, 2011, 58(3): 404-409.
- [12] Geng X, Parmar S, Li X, et al. Reduced apoptosis by combining normobaric oxygenation with ethanol in transient ischemic stroke [J]. *Brain Res*, 2013, 1531: 17-24.
- [13] Aboutaleb N, Shamsaei N, Rajabi H, et al. Protection of hippocampal CA1 neurons against ischemia/reperfusion injury by exercise preconditioning via modulation of Bax/Bcl-2 ratio and prevention of caspase-3 Activation [J]. *Basic Clin Neurosci*, 2016, 7(1): 21-29.
- [14] Guan J, Li H, Lv T, et al. Bone morphogenic protein-7 contributes to cerebral ischemic preconditioning induced-ischemic tolerance by activating p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2014, 37(4): 1289-1296.
- [15] Cheng CY, Tang NY, Kao ST, et al. Ferulic acid administered at various time points protects against cerebral infarction by activating p38 MAPK/p90RSK/CREB/Bcl-2 anti-apoptotic signaling in the subacute phase of cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e155748.
- [16] Mason HA, Rakowiecki SM, Gridley T, et al. Loss of notch activity in the developing central nervous system leads to increased cell death [J]. *Dev Neurosci*, 2006, 28(1-2): 49-57.
- [17] Tao T, Zhao M, Yang W, et al. Neuroprotective effects of therapeutic hypercapnia on spatial memory and sensorimotor impairment via anti-apoptotic mechanisms after focal cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 573: 1-6.
- [18] Horiuchi M, Mogi M, Iwai M. The angiotensin II type 2 receptor in the brain [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2010, 11(1): 1-6.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 26 页)

对于确诊为糖尿病的病人,应早期行眼底造影检查,尽可能早地发现视网膜的改炶,并合理控制血糖、血脂水平,降低尿蛋白的排泄,以延缓 DR 的病变程度,改善临床结局。

参考文献:

- [1] 郭晓蕙,楼青青.我国糖尿病教育的问题与思考[J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(1): 6-7.
- [2] 沈文清,邢艳芳,钱捷,等.糖尿病肾病患者血清脂蛋白 C 反应蛋白载脂蛋白检测及其临床意义[J]. *中华老年医学杂志*, 2012, 31(6): 495-497.
- [3] 皮婧静,梁柱,余宁兰,等.胱抑素 C 对糖尿病肾病早期诊断的临床价值探讨[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2012, 6(23): 7796-7798.
- [4] 李荣春,钟莉.成都市城乡结合部人群糖尿病大血管病变与超敏 C 反应蛋白及低密度脂蛋白胆固醇相关性的研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2012, 9(2): 74-76.
- [5] 刘树娇,唐灵,陆慧慧.同型半胱氨酸、白介素 18、高敏 C 反应蛋白与 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2013, 10(3): 65-67.
- [6] 姚美娟,丁庆莉,沈红石,等.血、尿 5 项指标对初诊 2 型糖尿病患者早期肾功能损伤的诊断价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(24): 1926-1927.
- [7] 周全,黄绍鹏,薛国平.糖尿病肾病患者血清载脂蛋白 B 和超敏 C 反应蛋白与血清半胱氨酸蛋白酶抑制素 C 的关系[J]. *河北医学*, 2012, 18(12): 1674-1676.
- [8] 樊华.老年 2 型糖尿病患者尿蛋白排泄率与高敏 C 反应蛋白、血尿酸水平关系分析[J]. *实用老年医学*, 2012, 26(6): 462-465.
- [9] Van Hecke MV, Dekker JM, NijpcIs G, et al. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoom Study[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(4): 1300-1306.
- [10] Verna S, Li SH, Wang CH. Hyperglycemia potentiates the proatherogenic effects of C-reactive protein; reversal with rosiglitazone [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, 35(4): 417-419.

(本文编辑:秦旭平)