

• 临床基础 •

血尿酸、胱抑素 C 和促代谢因子水平与糖尿病视网膜病变的相关性分析

项 杰¹, 张曙光², 陈素英¹, 刘现忠¹

1. 河南省直第三人民医院 眼科, 河南 郑州 450003

2. 郑州市第二人民医院 眼科, 河南 郑州 450000

摘要:目的 分析血尿酸、胱抑素 C 和促代谢因子水平与糖尿病视网膜病变的相关性。方法 选择河南省直第三人民医院 2018 年 5 月—2019 年 5 月收治的 106 例 2 型糖尿病患者进行研究, 根据视网膜病变程度将患者分为无糖尿病视网膜病变组 (NDR, $n=35$)、非增生型糖尿病视网膜病变组 (NPDR, $n=40$)、增生型糖尿病视网膜病变组 (PDR, $n=31$), 同时选取同期体检的健康人群为对照组 ($n=33$)。检测各组血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子水平, 分析血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子水平与糖尿病视网膜病变的相关性, 采用 Logistic 回归模型分析影响糖尿病视网膜病变的因素, 采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子水平对糖尿病视网膜病变的诊断价值。结果 与对照组患者比较, 糖尿病视网膜病变组患者的血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子水平均明显升高 ($P<0.05$), NDR、NPDR、PDR 组血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子水平呈依次升高趋势 ($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示, 血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子与糖尿病视网膜病变发生呈明显正相关 ($r=0.47$, $P<0.05$; $r=0.82$, $P<0.05$; $r=0.94$, $P<0.05$)。二元 Logistic 回归模型分析显示, 剔除血糖、胰岛素抵抗等因素的影响, 血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子是影响糖尿病视网膜病变的独立危险因素 ($P<0.05$)。血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子诊断糖尿病视网膜病变的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.746 (95% CI: 0.656~0.836)、0.871 (95% CI: 0.783~0.959)、0.884 (95% CI: 0.803~0.966), 三者联合诊断 AUC 为 0.964 (95% CI: 0.935~0.993) 明显高于各指标单独检测。结论 糖尿病视网膜病变患者血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子水平异常升高, 可能参与了糖尿病视网膜病变发生、发展过程, 联合检测三者水平对糖尿病视网膜病变有较好的诊断价值。

关键词: 尿酸; 胱抑素 C; 促代谢因子; 糖尿病视网膜病变; 相关性; 独立危险因素; 曲线下面积

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)11-2144-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.11.006

Correlation between levels of serum uric acid, cystatin C, and betatrophin and diabetic retinopathy

XIANG Jie¹, ZHANG Shu-guang², CHEN Su-ying¹, LIU Xian-zhong¹

1. Department of Ophthalmology, Third Provincial Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450003, China

2. Department of Ophthalmology, Zhengzhou Second Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To analyze the correlation between levels of serum uric acid (SUA), cystatin C (Cys-C), and betatrophin and diabetic retinopathy (DR). **Methods** A total of 106 patients with type 2 diabetes mellitus admitted to Third Provincial Hospital of Henan Province from May 2018 to May 2019 were selected for the study. The patients were divided into no DR group (NDR group, $n=35$), non-proliferative DR group (NPDR group, $n=40$), and proliferative DR group (PDR group, $n=31$) according to the degree of retinopathy, and 33 healthy people for physical examination in the hospital at the same period were selected as control group. The levels of SUA, Cys-C, and betatrophin were detected, and the correlation between levels of SUA, Cys-C, and betatrophin and DR was analyzed. Logistic regression model was used to analyze the factors affecting DR. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic value of blood SUA, Cys-C, and betatrophin on DR. **Results** Compared with control group, SUA, Cys-C, and betatrophin levels in DR group were significantly increased ($P<0.05$), and the levels of SUA, Cys-C, and

收稿日期: 2020-05-13

作者简介: 项 杰 (1987—), 女, 内蒙古人, 主治医师, 本科, 研究方向为青光眼及眼底病。E-mail: zhangsg1129@qq.com

betatrophin in NDR group, NPDR group, and PDR group were increased in turn ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that SUA, Cys-C, and betatrophin were positively correlated with DR ($r=0.47, 0.82$, and $0.94, P < 0.05$). Binary logistic regression model analysis showed that SUA, Cys-C, and betatrophin were independent risk factors for DR ($P < 0.05$). AUC values of SUA, Cys-C, and betatrophin in the diagnosis of DR were 0.746 (95% CI: 0.656 — 0.836), 0.871 (95% CI: 0.783 — 0.959) and 0.884 (95% CI: 0.803 — 0.966), and the AUC of combined diagnosis of the three was 0.964 (95% CI: 0.935 — 0.993), which was significantly higher than that of individual detection ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of SUA, Cys-C, and betatrophin in patients with DR are abnormally elevated, which may be involved in the occurrence and development of DR. The combined detection of the three levels has a good diagnostic value on DR.

Key words: uric acid; cystatin C; betatrophin; diabetic retinopathy; correlation; independent risk factor; AUC value

糖尿病视网膜病变是糖尿病高发并发症,可直接导致患者视力下降,严重时甚至致盲^[1]。早期诊断、治疗糖尿病视网膜病变对改善患者临床结局具有十分重要的意义。既往报道表明,血尿酸、胱抑素 C 与糖尿病视网膜病变发生、发展有关^[2-3]。促代谢因子是一种由肝脏、脂肪合成释放的激素,可特异性促进胰岛 β 细胞增殖,提高糖耐量^[4]。国外文献研究显示,糖尿病视网膜病变患者促代谢因子水平明显升高,但国内类似报道较少见^[5]。本研究通过探讨血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子水平与糖尿病视网膜病变的相关性,旨在为糖尿病视网膜病变临床治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择河南省直第三人民医院 2018 年 5 月—2019 年 5 月收治的 106 例 2 型糖尿病患者进行研究,

包括男性 57 例,女性 49 例,平均年龄(54.89 ± 6.13)岁,平均体质指数(26.03 ± 2.88) kg/m^2 ,平均病程(8.72 ± 1.31)年。

纳入标准:符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》诊断标准^[6];患者均知情,并全部签订知情同意书。

排除标准:合并近期全身感染患者;排除心、肝、肾等功能脏器严重病变患者;青光眼、白内障等眼部疾病患者;精神异常者。

1.2 分组方法

根据视网膜病变程度将患者分为无糖尿病视网膜病变组(NDR, $n=35$)、非增生型糖尿病视网膜病变组(NPDR, $n=40$)、增生型糖尿病视网膜病变组(PDR, $n=31$),同时选取同期体检的健康人群为对照组($n=33$)。各组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性,见表 1。

表 1 各组患者一般资料比较

Table 1 Comparison on general data among groups

组别	n/例	性别(男/女)	年龄/岁	体质指数/(kg m^{-2})	病程/年	HbA1c/%	FPG/(mmol L^{-1})	HOMA-IR
对照	33	16/17	55.03 ± 6.29	25.26 ± 2.61	—	5.52 ± 0.48	5.65 ± 0.66	1.69 ± 0.42
NDR	35	18/17	55.11 ± 6.32	25.81 ± 2.75	6.31 ± 1.02	9.22 ± 0.53	8.79 ± 0.94	4.28 ± 0.79
NPDR	40	22/18	54.65 ± 5.91	26.04 ± 2.84	8.85 ± 1.36	10.78 ± 0.64	9.41 ± 1.03	5.74 ± 1.05
PDR	31	17/14	54.80 ± 6.06	26.27 ± 2.91	11.29 ± 1.80	11.97 ± 0.71	10.76 ± 1.28	7.31 ± 1.34

1.3 研究方法

患者入院后空腹 8 h 清晨抽取各组空腹静脉血 5 mL,血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子分别采用尿酸氧化酶法、免疫比浊法、酶联免疫吸附法检测。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 19.0 软件分析数据,计数数据以百分数表示,比较用 χ^2 检验;符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用单因素方差分析,存在差异进一步用 SNK-q 检验,血尿酸、胱抑素 C、

促代谢因子水平与糖尿病视网膜病变之间相关性用 Pearson 相关性分析,以是否发生糖尿病视网膜病变为因变量,糖尿病视网膜病变影响因素用二元 Logistic 回归模型分析,血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子对糖尿病视网膜病变的诊断价值应用受试者工作特征曲线(ROC)分析。

2 结果

2.1 患者血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子水平比较与对照组患者比较,糖尿病视网膜病变组患者

的血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子水平均明显升高 ($P<0.05$), NDR、NPDR、PDR 组血尿酸、胱抑素

C、促代谢因子水平呈依次升高趋势 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of levels of SUA, CYS-C, and betatrophin among groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血尿酸/ $(\mu\text{mol L}^{-1})$	胱抑素 C/ (mg L^{-1})	促代谢因子/ (ng mL^{-1})
对照	33	279.42 $\pm$ 40.63	1.03 $\pm$ 0.18	0.35 $\pm$ 0.04
NDR	35	335.17 $\pm$ 52.39*	1.56 $\pm$ 0.24*	0.81 $\pm$ 0.07*
NPDR	40	380.61 $\pm$ 65.82*#	1.99 $\pm$ 0.31*#	1.47 $\pm$ 0.16*#
PDR	31	441.39 $\pm$ 71.58*#▲	2.64 $\pm$ 0.47*#▲	1.92 $\pm$ 0.23*#▲

与对照组比较: * $P<0.05$; 与 NDR 组比较: # $P<0.05$; 与 PDR 组比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group; # $P<0.05$ vs NDR group; ▲ $P<0.05$ vs PDR group

2.2 血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子水平与糖尿病视网膜病变相关性分析

Pearson 相关性分析显示, 血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子与糖尿病视网膜病变发生呈明显正相关 ($r=0.47$, $P<0.05$; $r=0.82$, $P<0.05$; $r=0.94$, $P<0.05$)。

2.3 糖尿病视网膜病变影响因素的 Logistic 回归模型分析

二元 Logistic 回归模型分析显示, 剔除血糖、胰岛素抵抗等因素的影响, 血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子是影响糖尿病视网膜病变的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 糖尿病视网膜病变影响因素的 Logistic 回归模型分析

Table 3 Logistic regression model analysis of DR influencing factors

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P
血尿酸	0.009	0.004	5.063	1.009	1.001~1.017	0.024
胱抑素 C	1.135	0.357	10.108	3.111	1.545~6.263	0.002
促代谢因子	2.491	1.003	6.168	12.073	1.691~86.218	0.013

2.4 血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子对糖尿病视网膜病变的诊断价值

血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子诊断糖尿病视网膜病变的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.746 (95% CI: 0.656~0.836)、0.871 (95% CI: 0.783~0.959)、0.884 (95% CI: 0.803~0.966), 三者联合诊断 AUC 为 0.964 (95% CI: 0.935~0.993) 明显高于各指标单独检测。见图 1。

3 讨论

糖尿病视网膜病变是 2 型糖尿病常见的微血管病变, 是引起视力损害的重要原因, 发病与遗传、环境等因素有关^[7]。随着分子生物学的发展, 应用分子诊断与临床发现相结合的个性化方法为糖尿病视网膜病变患者提供最佳治疗, 成为近年来研究的热点。

据报道, 血尿酸水平随着 2 型糖尿病患者糖尿

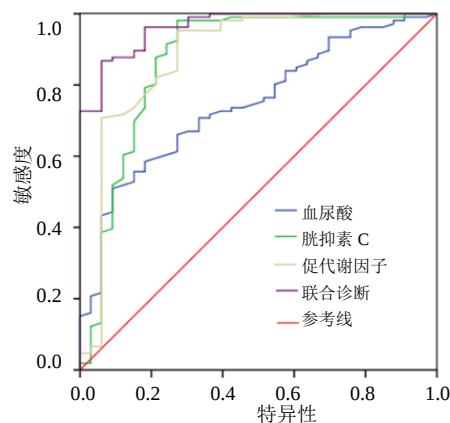


图 1 血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子诊断糖尿病视网膜病变的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of SUA, CYS-C, and betatrophin in the diagnosis of DR

病视网膜病变严重程度增加而升高,其水平升高是糖尿病微血管疾病的主要危险因素^[8]。血尿酸是一种由肝脏、血管内皮、肠道合成的抗氧化剂,属于嘌呤代谢产物,生理状态下可维持血压,保护大脑、神经系统免受损害^[9]。但高水平血尿酸可诱发炎症反应,促进氧化应激和动脉粥样硬化,增强胰岛素抵抗,诱导高血压、高血脂、高血糖发生^[10]。本研究结果显示,与健康人群比较,血尿酸水平在糖尿病视网膜病变患者体内异常升高,随着糖尿病视网膜病变程度加重,血尿酸水平逐渐升高,表明血尿酸与糖尿病视网膜病变发生相关。Zhu等^[11]报道指出,血尿酸可能是在高糖基础上促进视网膜炎症,增加 Notch 信号通路活性,进而促进糖尿病视网膜病变发展。胱抑素 C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可有效调节半胱氨酸蛋白酶活性,在血管损伤过程中起保护作用^[12]。报道表明,胱抑素 C 患者体内异常升高,是糖尿病视网膜病变发生的主要危险因素之一,可能参与糖尿病视网膜病变发生^[13]。本研究结果同样显示,糖尿病视网膜病变患者胱抑素 C 水平明显高于健康人群,且胱抑素 C 水平随着糖尿病视网膜病变程度加重而依次升高,与既往报道相符。促代谢因子是一种新发现的与脂质代谢、胰岛素抵抗有关的分泌蛋白,为 ANGPTL 家族成员,在人类肝脏中呈高表达,与多种内分泌疾病、微血管并发症有关^[14]。Wang 等^[15]研究显示,糖尿病视网膜病变患者促代谢因子水平明显高于正常组,其水平与糖尿病视网膜病变显著相关。刘娜等^[16]报道也指出,2 型糖尿病患者促代谢因子水平明显异常,可能参与了糖尿病视网膜病变发生、发展过程。本研究结果也表明,促代谢因子水平异常可能与糖尿病视网膜病变有关。促代谢因子参与糖尿病视网膜病变的可能机制为促进 ANGPTL3 剪切作用,进而诱导血管生成;通过调节血管内皮生长因子水平,促进糖尿病视网膜病变进程;还可能通过上调增生激活因子表达,从而促进视网膜色素上皮细胞增生,参与糖尿病视网膜病变发展。

本研究通过 Pearson 相关性分析显示,血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子与糖尿病视网膜病变发生呈明显正相关,进一步应用二元 Logistic 回归模型分析发现,血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子是影响糖尿病视网膜病变进展的独立危险因素,表明血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子可能在糖尿病视网膜病变发生、发展过程中发挥重要作用。ROC 曲线分析

结果显示,血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子对糖尿病视网膜病变具有良好的诊断价值,三者联合诊断可明显提高诊断效能,表明监测血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子水平变化可在一定程度上反映糖尿病视网膜病变严重程度,为疾病诊断、治疗提供及时指导。

关注如何对血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子水平进行控制,有利于寻找糖尿病视网膜病变新的药物治疗靶点。报道表明,血尿酸可能是抑制血管内皮一氧化氮的释放,从而促进血管平滑肌增殖,最终导致血管损伤有关;胱抑素 C 则是通过影响蛋白水解酶的活性、抑制同型半胱氨酸代谢,参与血管重建、血管新生、神经元退行性病变等过程;促代谢因子促进糖尿病视网膜病变的发生、发展可能是通过调节血管内皮生长因子表达^[16-18],但血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子发挥其生物学功能的途径有待继续研究。目前尚不能完全肯定降低血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子水平就可以完全改善糖尿病视网膜病变进程,后续尚需更多临床研究加以佐证。另外,该研究纳入的样本较小,因此后续还需要进行大样本研究以进一步验证本研究结果。

综上所述,糖尿病视网膜病变患者血尿酸、胱抑素 C、促代谢因子水平异常升高,可能参与了糖尿病视网膜病变发生、发展过程,联合检测三者水平对糖尿病视网膜病变有较好的诊断价值,有助于糖尿病视网膜病变患者疾病早期诊断、治疗和预后评估,值得临床借鉴。

参考文献

- [1] 刘巨平,李筱荣.糖尿病视网膜病变的流行病学研究[J].医学综述,2006(20): C2-C3.
- [2] Kuwata H, Okamura S, Hayashino Y, et al. Serum uric acid levels are associated with increased risk of newly developed diabetic retinopathy among Japanese male patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study (diabetes distress and care registry at Tenri [DDCRT 13]) [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(7): 1520-1552.
- [3] Sun S, Li M, Zhou J, et al. Cystatin C predicts diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Intern J Diabetes Develop Countries*, 2015, 35(3): 398-404.
- [4] Yi P, Park J S, Melton D A. Retraction notice to: betatrophin: A hormone that controls pancreatic β cell proliferation [J]. *Cell*, 2017, 168(1-2): 326.
- [5] Abu-Farha M, Abubaker J, Tuomilehto J. ANGPTL8

- (betatrophin) role in diabetes and metabolic diseases [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(8): 2919-2935.
- [6] 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) [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.
- [7] Gardner T W, Sundstrom J M. A Proposal for early and personalized treatment of diabetic retinopathy based on clinical pathophysiology and molecular phenotyping [J]. *Vision Res*, 2017, 139(1): 139-153.
- [8] Liang C C, Chen L P, Lee M Y, *et al.* Association of serum uric acid concentration with diabetic retinopathy and albuminuria in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1248-1256.
- [9] 李红艳, 凌 凯, 徐月霞, 等. 血清尿酸与糖尿病肾病的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(6): 46-48.
- [10] 余新平, 朱丹丹, 郑 志. 尿酸在糖尿病视网膜病变中的作用研究现状及进展 [J]. 中华眼底病杂志, 2018, 34(4): 401-404.
- [11] Zhu D D, Wang Y Z, Zou C, *et al.* The role of uric acid in the pathogenesis of diabetic retinopathy based on Notch pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 921-929.
- [12] 金明月, 李国姣, 郭 妍, 等. 同型半胱氨酸及血清胱抑素 C 与糖尿病周围神经病变的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(8): 1227-1230.
- [13] 汪琳姣, 王德琴, 周永华, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清视黄醇结合蛋白 4 及胱抑素 C 水平的变化及意义研究 [J]. 中国全科医学, 2018, 21(5): 517-520.
- [14] 于淑萍, 邓家良, 马苏娴, 等. 2 型糖尿病患者血清 Betatrophin 水平变化对颈动脉内膜-中层厚度的影响 [J]. 山东医药, 2018, 58(29): 7-9.
- [15] Wang Y Y, Zhang D, Jiang Z Y, *et al.* Positive association between betatrophin and diabetic retinopathy risk in type 2 diabetes patients [J]. *Horm Metab Res*, 2016, 48(3): 169-173.
- [16] 刘 娜, 郭志新, 梁登耀, 等. 2 型糖尿病患者血清 betatrophin 水平变化及其与糖尿病视网膜病变的相关性研究 [J]. 中华眼底病杂志, 2018, 38(4): 352-357.
- [17] 彭紧紧, 李青菊, 田晨光, 等. 血清尿酸基线水平与 2 型糖尿病视网膜病变进展的相关性 [J]. 山东医药, 2018, 58(45): 41-44.
- [18] 黄秋菊, 李玉兰, 韦秀英, 等. 胱抑素 C、尿微量白蛋白肌酐比值与胱抑素 C 基因多态性老年糖尿病视网膜病变的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(21): 5162-5165.