

2 型糖尿病老年患者血清尿酸水平与糖尿病视网膜病变发生及进展的关系

魏静¹, 张金成¹, 史亚男¹, 张慧芹², 吴岩¹

(沧州市中心医院·河北医科大学沧州临床医学院, 1. 内分泌一科; 2. 眼一科; 河北 沧州 061000)

【摘要】目的: 探究老年 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清尿酸 (SUA) 水平与糖尿病视网膜病变 (DR) 发生及进展的关系。**方法:** 回顾性分析 300 例 T2DM 患者的临床资料, 将其中 100 例 T2DM 伴 DR 且 SUA > 420 $\mu\text{mol/L}$ (高尿酸血症) 的患者设为 HUDR 组; 将 100 例 T2DM 伴 DR 且 SUA \leq 420 $\mu\text{mol/L}$ (无高尿酸血症) 的患者设为 DR 组; 将 100 例 T2DM 不伴 DR 患者设为 T2DM 组, 比较各组 SUA、血管内皮生长因子 (VEGF)、空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 及超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平; 比较 HUDR 组和 DR 组 DR 分期构成。Logistic 回归分析不同 SUA 水平对 DR 发生的影响。**结果:** 各组 SUA、VEGF 及 hs-CRP 水平比较: HUDR 组 > DR 组 > T2DM 组 ($P < 0.05$)。DR 组与 HUDR 组 DR 分期差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。将患者 SUA 水平按四分位数分组, 纳入 Logistic 回归方程, 结果显示, SUA \leq 221 $\mu\text{mol/L}$ 不是 DR 发生的危险因素, SUA > 221 $\mu\text{mol/L}$ 时开始对 DR 的发生有影响, 且 SUA 水平越高, 影响程度越大 [221 $\mu\text{mol/L} \leq$ SUA < 350 $\mu\text{mol/L}$ ($OR = 2.069, 95\% CI: 1.492 \sim 3.559$), 350 $\mu\text{mol/L} \leq$ SUA < 438 $\mu\text{mol/L}$ ($OR = 3.270, 95\% CI: 1.908 \sim 5.173$), SUA \geq 438 $\mu\text{mol/L}$ ($OR = 3.802, 95\% CI: 2.163 \sim 7.091$)]。**结论:** T2DM 伴 DR 患者 SUA 水平高于 T2DM 不伴 DR 患者, SUA 水平升高是 DR 发生的独立危险因素, 也是导致 DR 进展的重要原因。

【关键词】 2 型糖尿病; 老年人; 血尿酸; 糖尿病视网膜病变

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A

Relationship between serum uric acid level and the occurrence and progression of diabetic retinopathy in elderly patients with type 2 diabetes

WEI Jing¹, ZHANG Jin-cheng¹, SHI Ya-nan¹, ZHANG Hui-qin², WU Yan¹

(1. Department of Endocrinology I; 2. Department of Ophthalmology I, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou Clinical Medical College of Hebei Medical University, Cangzhou 061000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the relationship between serum uric acid (SUA) level and the occurrence and progression of diabetic retinopathy (DR) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A retrospective analysis was performed to collect 300 T2DM patients who met the inclusion and exclusion criteria, among which 100 patients with T2DM and DR patients with SUA > 420 $\mu\text{mol/L}$ (hyperuricemia) were assigned as HUDR group. A total of 100 T2DM patients with SUA \leq 420 $\mu\text{mol/L}$ (without hyperuricemia) were assigned to the DR Group, and 100 T2DM patients without DR were assigned to the T2DM group. The levels of SUA, vascular endothelial growth factor (VEGF), fasting blood glucose (FBG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) among all groups were compared. The DR stages of HUDR group and DR group were compared. The influence of different SUA levels on the occurrence of DR was analyzed by Logistic regression equation. **Results:** The SUA, VEGF and hs-CRP levels in HUDR group were higher than that in DR Group and T2DM group, and the DR group was higher than the T2DM group ($P < 0.05$). There was statistically significant difference in DR staging between the DR group and the HUDR group ($P < 0.05$). Logistic regression equation was used to divide patients' SUA levels into quartiles. The results showed that SUA \leq 221 $\mu\text{mol/L}$ was not a risk factor for the occurrence of DR, and SUA > 221 $\mu\text{mol/L}$ had an impact on the occurrence of DR, and the higher the SUA level, the greater the degree of impact [221 $\mu\text{mol/L} \leq$ SUA < 350 $\mu\text{mol/L}$ ($OR = 2.069, 95\% CI = 1.492 \sim 3.559$), 350 $\mu\text{mol/L} \leq$ SUA < 438 $\mu\text{mol/L}$ ($OR = 3.270, 95\% CI = 1.908 \sim 5.173$), and SUA \geq 438 $\mu\text{mol/L}$ ($OR = 3.802, 95\% CI = 2.163 \sim 7.091$)]. **Conclusion:** The level of SUA in T2DM with DR is higher than that in T2DM without DR. Elevated SUA level is an independent risk factor for DR and an important reason for the progression of DR.

【Key words】 Type 2 diabetes; Elderly; Blood uric acid; Diabetic retinopathy

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是老年人视力下降和致盲的重要原因之一。DR的发病机制尚不明确,目前存在多种假说,包括氧化应激学说、基因多态性、神经损伤机制及炎症反应学说等^[1-2],这些假说相互为因果,且又存在关联,其中细胞因子学说贯穿于多个假说中,构成了DR错综复杂的发病机制。由于目前尚无治疗DR的有效方法,因此探讨有效的预防措施成为当前DR研究的热点。尿酸(uric acid, UA)是一种水溶性抗氧化剂,是代谢性疾病检测常用的指标,由嘌呤核苷酸代谢后生成^[3]。传统的观点一直认为UA并无生理功能,但近年来随着生物医学研究的深入,逐渐发现UA具有生物活性,且存在促进氧化应激与抗氧化的双面作用,可引起炎症、内皮功能障碍及血管收缩。Dawson等^[4]研究显示,微血管病变的发生与SUA水平升高有密切的关系,随着2型糖尿病(T2DM)患者氧化作用的增强与自由基生成的增加,机体的抗氧化能力必然呈代偿性增加,从而导致SUA水平升高并发生微血管病变。然而目前关于SUA与DR的研究较少,两者间是否存在相关性仍存在争议。基于此,本研究纳入300例老年T2DM患者的临床资料,旨在探讨SUA水平与DR的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2020年1月至2021年6月沧州市中心医院收治的300例老年T2DM患者的临床资料,其中T2DM伴DR且SUA > 420 $\mu\text{mol/L}$ (高尿酸血症)的100例患者设为HUDR组;T2DM伴DR且SUA \leq 420 $\mu\text{mol/L}$ (无高尿酸血症)的100例患者设为DR组,T2DM不伴DR的100例患者设为T2DM组。各组患者年龄、舒张压(DBP)、性别构成差异无统计学意义($P > 0.05$)。收缩压(SBP)、T2DM病程差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

纳入标准:(1)符合T2DM诊断标准,年龄60~75岁;(2)知情同意研究方法,签署知情同意书;(3)HUDR组和DR组患者均符合2002年国际眼病学会制定的DR诊断标准^[5]。排除标准:(1)伴有能引起SUA水平升高,或合并糖尿病急性并发症者;(2)合并肾功能不全、原发性肾病等可引起SUA水平升高者;(3)近三周服用过苯溴马隆、利尿剂等对UA水平有影响的药物者;(4)非T2DM引起的视网膜病变者。

表1 各组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	平均年龄(岁)	T2DM病程(年)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
T2DM组(n=100)	45/55	67.75 \pm 7.75	5.84 \pm 0.73	136.28 \pm 15.29	83.61 \pm 7.99
DR组(n=100)	47/53	68.08 \pm 7.93	8.93 \pm 1.40*	140.32 \pm 18.26	83.82 \pm 8.15
HUDR组(n=100)	46/54	68.42 \pm 8.73	11.93 \pm 2.13*#	147.22 \pm 20.59*	83.49 \pm 8.61
χ^2/F 值	0.917	0.583	10.842	7.283	0.729
P值	0.173	0.507	<0.001	0.006	0.371

* $P < 0.05$,与T2DM组比较;# $P < 0.05$,与DR组比较。

1.2 诊断和分级标准

1.2.1 DR诊断和分级标准 采用TRC NW-300免散瞳眼底数码相机(日本拓普康公司)行免散瞳眼底摄片,图像传输至电脑打印后由两名经验丰富的眼科医生阅片筛查DR。免散瞳眼底摄片不清时,进一步采用HRAPLUS II型同步共焦激光眼底造影仪(德国产爱德堡公司)行眼底造影检查。根据2002年DR临床国际分级标准将DR分为以下6期,I期:眼内有小出血点,或微血管瘤;II期:眼内有硬性渗出;III期:眼内可见软性棉絮状渗出;IV期:玻璃体有积血,并伴有新生血管形成;V期:玻璃体机化,纤维血管增殖;VI期:牵拉性视网膜脱离、失明。在上述分期中I、II、III期为非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR),IV、V、VI期为增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)。

1.2.2 高尿酸血症诊断标准 SUA > 420 $\mu\text{mol/L}$ 则诊断为高尿酸血症。

1.3 观察指标

(1)实验室相关指标检测:采集空腹静脉血,采用(BECKMAN)5800全自动生化分析仪(美国贝克曼库公司)检测空腹血糖(FBG)及餐后2h血糖(2hPBG)、SUA水平;采用糖化血红蛋白分析仪(美国贝克曼库公司)检测糖化血红蛋白(HbA1c);采用双抗体夹心法检测血管内皮生长因子(VEGF),VEGF试剂盒购自上海酶联科技公司;采用BNII全自动特种蛋白分析仪(德国西门子公司)检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。(2)DR检测:采用TRC NW-300免散瞳眼底数码相机(日本拓普康公司)行免散瞳眼底摄片,图像传输至电脑打印后由两名经验丰富的眼科医生阅片筛查DR。免散瞳眼底摄片不清时,进一步采用HRAPLUS II型同步共焦激光眼底造影仪(德国产爱德堡公司)行眼底造影检查。

1.4 统计学分析

应用SPSS19.0统计软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用方差分析,两两比较采用SNK-q检

验;计数资料以 $[n(\%)]$ 描述,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;DR分期构成采用Wann-Whitney秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血糖、SUA 等指标比较

各组 FBG、HbA1c 水平比较,差异无统计学意

义($P > 0.05$)。各组 SUA、VEGF 及 hs-CRP 水平比较;HUDR 组 $>$ DR 组 $>$ T2DM 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 HUDR 组和 DR 组 DR 分期构成比较

HUDR 组和 DR 组 DR 分期构成差异有统计学意义($U = 10.809, P < 0.001$)。见表 3。

表 2 各组血糖、SUA、VEGF、hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FBG (mmol/L)	SUA ($\mu\text{mol/L}$)	HbA1c (%)	VEGF (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)
T2DM 组 ($n = 100$)	7.93 \pm 1.06	239.85 \pm 35.42	8.68 \pm 0.77	129.71 \pm 19.73	3.49 \pm 0.51
DR 组 ($n = 100$)	8.31 \pm 1.38	359.84 \pm 49.27 *	8.81 \pm 0.82	150.62 \pm 30.18 *	5.19 \pm 0.80 *
HUDR 组 ($n = 100$)	8.42 \pm 1.41	472.61 \pm 74.55 **	8.96 \pm 1.08	171.54 \pm 31.82 **	7.52 \pm 1.12 **
F 值	0.806	19.642	0.913	13.257	12.105
P 值	0.281	<0.001	0.180	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与 T2DM 组比较;# $P < 0.05$,与 DR 组比较。

表 3 HUDR 组和 DR 组 DR 分期构成比较 [$n(\%)$]

组别	NPDR			PDR		
	I 期	II 期	III 期	IV 期	V 期	VI 期
DR 组 ($n = 100$)	12 (12.00)	35 (35.00)	26 (26.00)	23 (23.00)	4 (4.00)	0 (0.00)
HUDR 组 ($n = 100$)	3 (3.00)	7 (7.00)	16 (16.00)	39 (39.00)	24 (24.00)	11 (11.00)

2.3 SUA 与 DR 的相关性分析

以 T2DM 患者是否发生 DR 为因变量,赋值发生 DR = 1,未发生 DR = 0。以 SUA、FBG、HbA1c、VEGF、hs-CRP 水平作为自变量,回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{\text{剔除}} = 0.10, \alpha_{\text{入选}} = 0.05$ 。结果 FBG、HbA1c、VEGF、hs-CRP 水平的 α 均 = 0.10。本研究患者 SUA 水平最低值为 136 $\mu\text{mol/L}$,最高值为 592 $\mu\text{mol/L}$ 。根据四分位数分组,SUA 的第 1 个四分位数(Q1): $SUA < 221 \mu\text{mol/L}$;第 2 个四分位数(Q2): $221 \mu\text{mol/L} \leq SUA < 350 \mu\text{mol/L}$;第 3 个四分位数(Q3): $350 \mu\text{mol/L} \leq SUA < 438 \mu\text{mol/L}$;第 4 个四分位数(Q4): $SUA \geq 438 \mu\text{mol/L}$ 。Logistic 回归分析显示,SUA $\leq 221 \mu\text{mol/L}$ 不是 DR 发生的影响因素,SUA $> 221 \mu\text{mol/L}$ 时对 DR 的发生有影响,且 SUA 水平越高,影响程度越大 [$221 \mu\text{mol/L} \leq SUA < 350 \mu\text{mol/L}$ ($OR = 2.069, 95\% CI: 1.492 \sim 3.559$)、 $350 \mu\text{mol/L} \leq SUA < 438 \mu\text{mol/L}$ ($OR = 3.270, 95\% CI: 1.908 \sim 5.173$)、 $SUA \geq 438 \mu\text{mol/L}$ ($OR = 3.802, 95\% CI: 2.163 \sim 7.091$)]。见表 4。

表 4 不同 SUA 水平对 DR 发生的影响 Logistic 回归分析

SUA 水平 ($\mu\text{mol/L}$)	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
<221	-	-	-	-	1.000	-
221 ~ <350	0.729	0.284	6.582	0.016	2.069	1.492 ~ 3.559
350 ~ <438	1.468	0.881	13.706	<0.001	3.270	1.908 ~ 5.173
≥ 438	1.705	0.964	17.468	<0.001	3.802	2.163 ~ 7.091

3 讨论

T2DM 的并发症不容忽视^[6]。DR 是 T2DM 患者最常见的微血管并发症之一,是导致视力损害和不可逆性致盲的首要原因。据世界卫生组织公布的数据显示,全球失明患者中 DR 的构成比例约为 4.8%。T2DM 病程越长,DR 的患病率越高^[7]。本研究纳入的 300 例老年 T2DM 患者中,T2DM 组病程最短,为 (5.84 \pm 0.73) 年,DR 组病程长于 T2DM 组,为 (8.93 \pm 1.40) 年,HUDR 组病程最长,为 (11.93 \pm 2.13) 年,三组病程比较差异有统计学意义。DR 的基本病理改变为血-视网膜屏障遭到破坏,视网膜新生血管形成及黄斑水肿,最终导致视网膜脱离致不可逆失明^[8-9]。其病机十分复杂,至今尚未完全阐明。

正常水平的 SUA 的作用是抗氧化,SUA 水平过度升高则会增加氧自由基而出现促氧化作用。临床上对于高尿酸血症的定义标准^[9]为:男性 SUA $> 420 \mu\text{mol/L}$;女性绝经前 SUA $> 360 \mu\text{mol/L}$,绝经后 SUA $> 420 \mu\text{mol/L}$ 。若机体长期处于高 UA 水平的环境中,一旦 UA 排泄受阻,UA 留在体内会形成尿酸盐结晶,对胰岛 β 细胞造成破坏,特别是老年 T2DM 患者本身就伴有不同程度的胰岛 β 细胞损害,在高 UA 的作用下会导致胰岛素分泌减少,加重糖尿病病情。越来越多的临床研究证明高尿酸血症与糖尿病相关^[10-12],但目前 SUA 水平升高是否与 DR 的

发生有关尚存在争议,Kuwata等^[13]对749例T2DM患者进行了为期2年的随访,结果显示高SUA水平患者DR发生的风险明显增加。但Yanko等^[14]对178例T2DM患者进行了为期15年的随访,结果显示随着DR疾病进展,患者的SUA呈下降趋势。

有文献报道^[15],T2DM患者微血管损伤可能与VEGF及炎症反应有关。本研究结果显示,各组SUA、VEGF及hs-CRP水平比较:HUDR组>DR组>T2DM组。提示SUA与VEGF、hs-CRP一样,均是造成T2DM患者微血管损伤的重要因素。Logistic回归分析显示,SUA $\leq 221\ \mu\text{mol/L}$ 不是DR发生的影响因素,SUA $> 221\ \mu\text{mol/L}$ 时对DR的发生有影响,且SUA水平越高,影响程度越大[$221\ \mu\text{mol/L} \leq \text{SUA} < 350\ \mu\text{mol/L}$ ($OR = 2.069, 95\% CI: 1.492 \sim 3.559$)、 $350\ \mu\text{mol/L} \leq \text{SUA} < 438\ \mu\text{mol/L}$ ($OR = 3.270, 95\% CI: 1.908 \sim 5.173$)、 $\text{SUA} \geq 438\ \mu\text{mol/L}$ ($OR = 3.802, 95\% CI: 2.163 \sim 7.091$)]。SUA水平升高导致DR发生及进展可能的机制如下:(1)SUA水平升高可导致视网膜血管硬化,激活单核细胞趋化蛋白1和促分裂原活化蛋白激酶,诱导血管内皮细胞增殖,增厚血管管壁导致血管腔狭窄,发生小动脉玻璃样变,导致DR的发生发展。(2)视网膜组织中存在的内源性肽类激素促黑素细胞刺激素可以改善氧化应激和高血糖造成的视网膜炎性微环境。而高UA水平引起的促氧化作用会降低促黑素细胞刺激素维持的眼内自我保护作用,促进DR的进展。(3)UA具有抗氧化和促氧化的双重作用,在高糖情况下,UA转变为氧化剂,减少NO生成,导致炎症细胞因子增加,造成视网膜组织损伤^[16]。

综上,T2DM伴DR患者SUA水平高于T2DM不伴DR患者,SUA水平升高是DR发生的独立危险因素,也是导致DR进展的重要原因。因此应重视老年T2DM患者SUA水平的监测。

参考文献

[1] 薛敏,冯帆,姜国良,等. 2型糖尿病视网膜病变临床特点及其与血清糖化血红蛋白尿酸的相关性分析[J]. 山西医药杂志, 2020,49(19):2568-2571.

[2] Bek T. Diameter changes of retinal vessels in diabetic retinopathy [J]. Current Diabetes Reports,2017,17(10):82.

[3] 李海东,方伟,吴素兰,等. 非增生期糖尿病视网膜病变患者黄斑区血流密度变化:基于OCTA的定量分析[J]. 眼科新进展, 2021,41(2):170-173.

[4] Dawson H, Collins G, Pyle R, et al. The immunoregulatory effects of homocysteine and its intermediates on T-lymphocyte function [J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2004, 125(2): 107-110.

[5] 李建军,彭晓燕,徐捷,等. 糖尿病视网膜病变的远程筛查与诊断标准(征求意见稿)[J]. 眼科,2015,24(5):292-293.

[6] 范小娥,柯屹峰,任新军,等. 增生型糖尿病视网膜病变微创玻璃体切割术后新生血管性青光眼的危险因素分析[J]. 中华眼底病杂志,2021,37(1):15-20.

[7] 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.

[8] 余新平,郑志. 血清尿酸水平在2型糖尿病患者视网膜病变发病中的预测作用[J]. 临床眼科杂志,2019,27(3):221-225.

[9] 魏忠燕,谢立科,镇华,等. 同型半胱氨酸、尿酸、乳酸脱氢酶及肌酸激酶与糖尿病视网膜病变的关系[J]. 眼科新进展,2011,31(9):846-848.

[10] 刘蕾. 血尿酸在糖尿病视网膜病变合并糖尿病肾病患者血清中的表达及其意义[J]. 医学临床研究,2020,37(8):1256-1258.

[11] Liang CC, Lin PC, Lee MY, et al. Association of serum uric acid concentration with diabetic retinopathy and albuminuria in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(8): 1248.

[12] 曾静波,庄晓明,穆君. 血清尿酸与我国2型糖尿病患者视网膜病变的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志,2014,22(12): 1079-1081.

[13] 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/Metabolism Research and Reviews, 2017, 33(7): 10.1002/dmrr.2905.

[14] Yanko L, Goldbourt U, Michaelson IC, et al. Prevalence and 15-year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men [J]. British Journal of Ophthalmology, 1983, 67(11): 759-765.

[15] 胡淑阳,徐燕,赵恒霞. 血尿酸水平对糖尿病视网膜病变患者发生糖尿病肾病的影响[J]. 医学临床研究,2020,37(8): 1148-1150,1153.

[16] 周雁,曾梅,舒东梅. 2型糖尿病下肢血管病变患者血清Lp-PLA₂/25(OH)D₃与血脂水平变化及其临床意义[J]. 川北医学院学报,2023,38(8):1126-1129.

(收稿日期:2023-12-09

修回日期:2024-02-02)