

血清胱抑素 C 与 2 型糖尿病视网膜病变及周围血管病变的相关性分析

吴冬波, 梁江燕, 薛平燕, 廖 明

(南方医科大学附属柳州医院 柳州市柳铁中心医院内分泌科, 广西 柳州 545007)

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C 与 2 型糖尿病视网膜病变(DR)及周围血管病变(PAD)的关系。方法 选取 2012 年 1 月至 2014 年 1 月我院内分泌科收治的 2 型糖尿病患者 180 例,行眼底检查、行下肢动脉彩色多普勒超声检查以及触诊足背动脉、测定踝肱指数(ABI)。根据上述检查结果将研究者分为四组:2 型糖尿病无并发症组(A 组, 57 例), 2 型糖尿病伴视网膜病变组(B 组, 43 例), 2 型糖尿病伴周围血管病变组(C 组, 41 例)以及 2 型糖尿病伴视网膜病变和周围血管病变组(D 组, 39 例),测定并比较四组血清胱抑素 C 水平,采用 Logistic 多元回归分析患者年龄、病程、血清胱抑素 C 以及各生化指标与 2 型糖尿病并发视网膜病变或(和)周围血管病变之间的相关性。**结果** B 组、C 组以及 D 组患者血清胱抑素 C 水平均明显高于 A 组,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。而且 D 组患者血清胱抑素 C 水平明显高 B 组和 C 组,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。Logistic 多元回归分析结果显示,血清胱抑素 C 水平以及病程长短是 2 型糖尿病伴视网膜病变和周围血管病变的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清高胱抑素 C 水平为糖尿病视网膜病变和外周血管病变的独立危险因素,检测血清胱抑素 C 对评估糖尿病慢性并发症的发生、发展有重要的临床意义。

【关键词】 胱抑素 C; 2 型糖尿病; 视网膜病变; 周围血管病变

【中图分类号】 R587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)09-1268-03

Correlation between cystatin C and diabetic retinopathy and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. WU Dong-bo, LIANG Jiang-yan, XUE Ping-yan, LIAO Ming. Department of Endocrinology, Affiliated Liuzhou Hospital of Southern Medical University, Liuzhou Municipal Liutie Central Hospital, Liuzhou 545007, Guangxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum cystatin C and diabetic retinopathy (DR) and peripheral artery disease (PAD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** We performed the analysis by collecting data from 180 patients with T2DM in our hospital between 2012 January and 2014 January. The data of fundus examination, color Doppler ultrasonography for lower limb artery, palpation of dorsal artery, ankle brachial index (ABI) were collected or calculated. Based on the above results, the patients were divided into four groups: type 2 diabetes mellitus without complications (group A, 57 cases), type 2 diabetes mellitus with retinopathy (group B, 43cases), type 2 diabetes mellitus with peripheral artery disease (group C, 41 cases) and type 2 diabetes mellitus with retinopathy and peripheral artery disease (group D, 39 patients). The serum level of cystatin C was compared among the four groups. We performed multiple logistic regression analysis to define independent risks for diabetic retinopathy and peripheral artery disease. **Results** There were significantly higher serum cystatin C levels in group B, C and D compared to group A (All $P<0.01$). The serum cystatin C level was also higher in group D than in group B and group C (All $P<0.01$). Multivariate logistic regression analysis showed that high serum cystatin C level and duration for diabetes mellitus were independent risk factors for diabeticretinopathy and peripheral artery disease ($P<0.05$). **Conclusion** The high level of serum cystatin C is the risk factor for diabetic retinopathy and peripheral artery disease, and it is very important to monitor the concentration of serum cystatin C in order to evaluate the occurrence and development of the chronic complications in patients with type 2 diabetes mellitus.

【Key words】 Cystatin C; Type 2 diabetes mellitus; Retinopathy; Peripheral vascular disease

糖尿病视网膜病变(Diabeticretinopathy, DR)与糖尿病周围血管病变(Peripheral artery disease, PAD)是 2 型糖尿病较为常见的慢性并发症。糖尿病视网膜病

变是以微血管病变为主要病理改变,它已成为糖尿病患者失明的主要原因^[1]。而糖尿病周围血管病变又称下肢动脉闭塞性病变,它是由于下肢血管的动脉粥

通讯作者:吴冬波。E-mail:289213741@qq.com

样硬化而导致的动脉狭窄、闭塞,导致下肢远端组织缺血坏死、足部溃烂等,它是糖尿病患者致残、致死的重要原因^[2]。近来相关研究结果表明,血清胱抑素 C 可能参与了 2 型糖尿病部分慢性血管并发症的发生和发展^[3]。本研究旨在探讨血清胱抑素 C 水平与 2 型糖尿病视网膜病变以及周围血管病变的相关性,为临床早期诊断和干预糖尿病慢性并发症提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2014 年 1 月我院内分泌科收治的 180 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,所有入选患者均符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断及分型标准。所有 1 型糖尿病、有严重心脑血管疾病、严重肝肾功能不全、血液系统疾病、恶性肿瘤以及急性糖尿病并发症的患者被排除出该研究。所有受试者均签署知情同意书,该研究经本院医学科学伦理委员会批准。所有纳入研究的患者中,男性 97 例,女性 83 例;年龄 38~78 岁,平均(58.1±11.5)岁。

1.2 方法

1.2.1 眼底检查 所有患者需由一名眼科医师进行眼底检查,以减少误差。使用免散瞳眼底照相机^[4],每眼拍摄两张 45°眼底后极部彩色照。眼底照片的诊断参考国际眼科学会关于糖尿病视网膜病变严重程度分级标准。

1.2.2 踝肱指数(ABI)测定 患者取仰卧位测定双侧前臂血压,取高值作为肱动脉血压,双侧胫后动脉和足背动脉的收缩压作为踝动脉血压,分别除以肱动脉血压,即得到 ABI。

1.2.3 血清胱抑素 C 的测定 采用乳胶颗粒增强免疫比浊法测定外周血血清胱抑素 C 水平(试剂盒由中生北控生物科技股份有限公司提供),按厂家说明书操作步骤进行操作。

1.2.4 其他检测指标 记录所有入选对象的年龄、性别、糖尿病病程,测量并记录血压,计算体重指数(BMI),抽取早晨空腹时外周静脉血,行生化检查,测定项目主要包括血脂全套、肝肾功能、血糖等。

1.2.5 慢性并发症诊断标准 (1)糖尿病视网膜病变(DR):眼底检查表现为硬性渗出、棉绒斑、视网膜内微血管异常、微血管瘤、视网膜内出血、新生血管、视网膜前出血、纤维增生等。(2)糖尿病周围血管病变(PAD):根据下肢动脉彩色多普勒超声检查以及触诊足背动脉、测定踝肱指数(Ankle brachial index, ABI)诊断 PAD^[5]。下肢动脉彩色多普勒超声检查以及触诊足背动脉发现异常后,即下肢动脉血管多普勒超声检查示血管有内膜增厚、斑块形成、管腔狭窄或闭塞、血流充盈缺损等。伴或是不伴有触诊下肢脉搏(胫后动脉和足背动脉)减弱或消失。然后计算踝肱指数。根据国际标准诊断 PAD 的临床分级。 ≥ 0.96 为正常,间歇性跛行的患者踝肱指数 0.55~0.95,而静息痛的患者踝肱指数 0.21~0.49,如果患者的踝肱指数 ≤ 0.2 ,则有截肢手术的指征。

1.2.6 研究分组 将患者按并发症发生情况进行分组,2 型糖尿病无并发症组(A 组,57 例),2 型糖尿病伴视网膜病变组(B 组,43 例),2 型糖尿病伴周围血管病变组(C 组,41 例)以及 2 型糖尿病伴视网膜病变和周围血管病变组(D 组,39 例)。

1.3 统计学方法 应用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析。正态计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以百分率表示,多组间的计量资料间比较采用方差分析,多组间的计数资料的比较采用 χ^2 检验。Logistic 多元回归分析影响糖尿病视网膜病变以及周围血管病变的相关因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患者间一般临床资料比较 四组患者在年龄、性别构成比、平均血压、血脂、体重指数、吸烟史、饮酒史等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),B、C、D 组的病程均显著高于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 四组患者间血清胱抑素 C 水平比较 A 组、B 组、C 组和 D 组患者的血清胱抑素 C 水平分别为 (0.85±0.25) mg/L、(1.39±0.21) mg/L、(1.26±0.24) mg/L

表 1 四组患者的一般临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	年龄 (岁)	男性 (%)	吸烟史 (%)	饮酒史 (%)	BMI (kg/m ²)	FBG (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	eGFR (ml/min·1.73m ²)	病程 (年)
A 组	56.4±10.6	54.4	21.1	29.8	23.6±3.9	8.9±1.1	1.98±0.32	5.28±1.32	2.88±0.42	0.96±0.24	74.6±8.4	4.8±0.6
B 组	60.1±12.9	53.5	18.6	30.2	24.2±2.8	9.3±2.2	2.01±0.29	5.41±1.09	2.94±0.56	0.96±0.24	66.4±6.6	7.8±1.2
C 组	59.5±9.5	53.7	19.5	29.3	23.9±3.1	9.1±0.9	2.24±0.46	5.35±1.15	3.11±0.39	0.96±0.24	61.9±4.1	8.1±0.9
D 组	58.2±13.8	53.8	20.5	33.3	23.8±2.2	9.4±1.6	2.26±0.14	5.19±0.91	3.06±0.64	0.96±0.24	58.8±5.2	9.5±1.5
F 值	2.47	2.15	2.28	2.58	3.13	3.27	4.11	3.87	2.98	4.46	4.68	3.05
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

和(1.87±0.33) mg/L, B组、C组和D组的血清胱抑素C水平均明显大于A组, 差异均有统计学意义($t_{AB}=11.440, P=0.000; t_{AC}=8.143, P=0.000; t_{AD}=17.219, P=0.000; P$ 均<0.01), 而且D组血清胱抑素C明显高于B组和C组, 差异也均有统计学意义($t_{BD}=7.768, P=0.000; t_{CD}=9.489, P=0.000, P$ 均<0.01)。

表2 慢性并发症的Logistic多元回归分析(以视网膜病变有无作为因变量)

项目	OR值(95%CI)	Wals	P值	OR值(95%CI) ^a	Wals	P值
血清胱抑素C	4.26(2.29~18.31)	13.47	0.026	3.98(2.05~16.79)	12.58	0.033
病程	1.44(0.37~2.16)	4.16	0.037	1.38(0.33~1.95)	3.95	0.041

注:^a调整协变量 eGFR。

表3 慢性并发症的Logistic多元回归分析(以周围血管病变有无作为因变量)

项目	OR值(95%CI)	Wals	P值	OR值(95%CI) ^a	Wals	P值
血清胱抑素C	3.36(1.18~7.17)	10.88	0.028	3.17(1.06~6.67)	9.83	0.034
病程	1.36(0.22~2.38)	3.94	0.036	1.33(0.26~2.27)	3.88	0.041

注:^a调整协变量 eGFR。

3 讨论

糖尿病视网膜病变和周围血管病变是2型糖尿病较常见的慢性并发症^[6], 它们严重威胁着患者的身心健康。因此, 早期诊断和治疗非常重要。胱抑素C是半胱氨酸蛋白酶抑制物超家族成员之一, 它仅能通过肾小球滤过而被清除, 当肾小球滤过功能出现轻微损伤时, 血清中胱抑素C的浓度即可升高, 并随着病情的加重以及病程的进展而逐渐升高。糖尿病视网膜病变与糖尿病肾病都是以微血管病变为主要病理改变的慢性并发症。糖尿病累及肾脏时, 通常也会累积到视网膜。随着病程的进展, 也会累及到周围血管。在评估肾小球损伤时, 胱抑素C是比肌酐更敏感的标志。因此, 胱抑素C常用来早期诊断或评估糖尿病的慢性并发症。有研究显示, 糖尿病合并微血管病变患者的血清胱抑素C水平高于无微血管病变的患者。

本研究发现, 糖尿病视网膜病变除了与糖尿病病程相关外, 还与高血清胱抑素C水平密切相关, 视网膜病变组、周围血管病变组以及视网膜病变和周围血管病变组中血清胱抑素C水平均明显大于无并发症组。而且, Logistic多元回归分析结果显示, 高胱抑素C水平为糖尿病视网膜病变发生的危险因素之一, 提示高水平的血清胱抑素C水平对糖尿病微血管病变以及周围血管病变的发生、发展有一定预测作用。糖尿病患者血清胱抑素C水平升高可能是在糖尿病视网膜病变开始出现时就已存在, 胱抑素C可能参与了视网膜微血管病变的形成, 而并非只是微血管病变的结果。这可能与胱抑素C的一个重要生理功能—影响

2.3 Logistic多元回归分析结果 以视网膜病变有无及周围血管病变有无作为因变量, 以年龄、体重指数、病程、胱抑素C作为自变量进行回归分析并调整协变量 eGFR。结果显示血清胱抑素C和病程为影响2型糖尿病患者视网膜病变和周围血管病变的危险因素, 见表2和表3。

蛋白水解酶的活性有关, 它通过影响蛋白水解酶的活性, 调节血管壁重塑, 从而在动脉粥样硬化发病机理中起到重要作用。同时, 糖尿病微血管病变是一种慢性炎症反应, 而炎症反应与血管动脉粥样硬化密切相关^[7]。同时, 胱抑素C是半胱氨酸蛋白酶抑制物, 能抑制同型半胱氨酸的代谢, 而同型半胱氨酸参与了血管内皮细胞损伤的调节^[8]。

综上所述, 血清高胱抑素C水平为糖尿病视网膜病变和外周血管病变的独立危险因素, 检测血清胱抑素C对评估糖尿病慢性并发症的发生、发展有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 邢 薇, 董志军, 张铁民. 糖尿病视网膜病变发病机制的研究进展[J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32(6): 675-678.
- [2] 涂 静, 袁 刚. 糖尿病周围血管病变的患病率及危险因素分析[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(1): 52-54.
- [3] 吴春芳, 吴家辉, 邓 倩. 血清胱抑素C与2型糖尿病慢性并发症的相关性分析[J]. 中国医学创新, 2014, 11(20): 15-17.
- [4] 刘桂萍, 刘春梅. 免散瞳眼底照相技术在2型糖尿病并发症的临床应用[J]. 医药前沿, 2012, 2(3): 177-178.
- [5] 于 杰, 刘 芳. 踝肱指数在糖尿病周围血管病变中的应用[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30(1): 19-22.
- [6] 李克明, 马玉霞. 2型糖尿病并发症分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(3): 88.
- [7] 王世蓉, 张 新, 王 玲, 等. 血清胱抑素C与2型糖尿病微血管病变及下肢动脉病变的临床研究[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(19): 64-66.
- [8] 赵蔚菁, 李连喜, 刘凤静, 等. 血清胱抑素C与2型糖尿病并发症的相关性研究[J]. 中国临床医学, 2013, 20(6): 768-771.

(收稿日期: 2014-11-07)