

# 颈动脉内-中膜厚度、Hcy 及尿蛋白与糖尿病视网膜病变的关系\*

徐红 郭涛 张楠 金蕾 盛一洁 富璐 白晶

(大连医科大学附属大连市中心医院, 辽宁 大连 116033)

**【摘要】** 目的 探讨颈动脉内-中膜厚度(IMT)、同型半胱氨酸(Hcy)及尿蛋白水平在糖尿病视网膜病变(DR)患者中的水平变化及三者与 DR 发病的关系。方法 选取 2017 年 5 月~2020 年 5 月我院收治的 168 例进行体检的 2 型糖尿病患者为观察组,170 例在我院进行体检的健康人群为对照组。比较两组患者 IMT、Hcy 及尿蛋白水平;统计糖尿病患者出现视网膜病变人数,将 DR 患者设为 DR 组,未出现 DR 患者设为无 DR 组,采用多元 logistic 回归分析影响糖尿病患者视网膜病变的危险因素。结果 观察组患者 IMT、Hcy 及尿蛋白水平显著高于对照组( $P<0.05$ )。168 例 2 型糖尿病患者发生视网膜病变者 50 例,未发生视网膜病变者 118 例,DR 发生率为 29.76%。单因素分析结果显示,DR 组与无 DR 组 2 型糖尿病病程、甘油三酯、糖化血红蛋白、IMT、Hcy 和尿蛋白水平等比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。糖化血红蛋白、IMT、Hcy 和尿蛋白异常水平为影响糖尿病患者发生视网膜病变的独立危险因素( $P<0.05$ )。结论 IMT、Hcy 及尿蛋白水平在 DR 患者中远高于正常人群及单纯糖尿病患者,三者与 DR 发生、发展存在一定联系,临床可根据其表达水平对患者病情变化进行有效评估。

**【关键词】** 颈动脉内-中膜厚度;同型半胱氨酸;尿蛋白;糖尿病视网膜病变;相关性

**【中图分类号】** R587.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.07.024

## Study on the relationship between the expression of carotid artery intima-media thickness, Hcy and urinary protein and diabetic retinopathy

XU Hong, GUO Tao, ZHANG Nan, JIN Lei, SHENG Yijie, FU Lu, BAI Jing

(Dalian Central Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian 116033, Liaoning, China)

**【Abstract】** **Objective** To analyze the changes of IMT, Hcy and urine protein levels in DR patients, and explore the relationship between the three levels and the attack of DR. **Methods** The study lasted for 3 years (May 2017 to May 2020). 168 patients with type 2 diabetes who had physical examinations in our hospital were set as the study group, and 170 patients who had health examinations in this hospital were the control group. The carotid ultrasound parameters, Hcy and UA levels of patients between the two groups were compared. The number of patients with retinal arteriosclerosis in diabetic patients was counted. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors of retinal arteriosclerosis in diabetic patients. **Results** The levels of IMT, Hcy and urine protein in the study group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). In 168 patients with type 2 diabetes, 50 had retinal arteriosclerosis and 118 had no retinal arteriosclerosis. The incidence of DR was 29.76%. The results of univariate analysis showed that there were statistically significant differences between the DR group and the non-DR group in the disease course of type 2 diabetes, triglycerides, glycosylated hemoglobin, IMT, Hcy and urine protein levels ( $P<0.05$ ). Abnormal levels of glycosylated hemoglobin, IMT, Hcy and urine protein are independent risk factors that affect retinal arteriosclerosis in diabetic patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of IMT, Hcy, and urine protein in DR patients are much higher than those of normal people and patients with simple diabetes. The three levels are related to the occurrence and development

基金项目:辽宁省自然科学基金(201702215)

通信作者:郭涛, E-mail: guotaodl@yeah.com

引用本文:徐红,郭涛,张楠,等.颈动脉内-中膜厚度、Hcy 及尿蛋白与糖尿病视网膜病变的关系[J].西部医学,2022,34(7):1061-1064. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.07.024

of DR. In clinic, changes in the patient's condition can be effectively evaluated according to the expression levels.

**【Key words】** IMT; Hcy; Urine protein; DR; Correlation

糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的微血管并发症之一,是一种难于逆转的致盲性眼病。随着糖尿病病程的发展,DR 发病率逐年上升,严重影响患者生存质量<sup>[1-2]</sup>。因此,对 DR 的早期诊断具有重要临床意义。目前普遍认为 DR 与微血管并发症具有统一的发病机制,而研究表明,颈动脉内中膜厚度(Intima-medial thickness, IMT)变化对异常血管分布范围及病变位置检测具有较高诊断价值,可有效诊断糖尿病患者颈动脉粥样硬化。此外,研究发现,同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)含有巯基,在自动氧化过程中可产生过氧化氢、超氧化物阴离子自由基、羟自由基等,引起氧化应激反应,从而损伤视网膜血管内皮细胞功能<sup>[3]</sup>。同时 Hcy 亦被认为是一种血管损伤性氨基酸,与尿蛋白排泄率相关<sup>[4]</sup>。本研究对 IMT、Hcy 及尿蛋白水平在 DR 患者中水平变化进行分析,探讨三者与 DR 发病的关系,现报告如下。

**1 资料与方法**

1.1 一般资料 选取 2017 年 5 月~2020 年 5 月本院收治的 168 例进行体检的 2 型糖尿病患者为观察组。纳入标准:①符合 2 型糖尿病诊断标准<sup>[5]</sup>。②临床资料完整。③病员及家属知情并签署知情同意书。排除标准:①存在重要器官功能障碍或者恶性肿瘤者。②存在精神、智障等精神疾病无法进行本研究者。③合并高血压者。另选取同期在本院进行体检的 170 例健康人群为对照组。本研究经医院伦理委员会审核批准。

**1.2 方法**

1.2.1 实验室指标检测 ①Hcy:体检时抽取受检者当日清晨空腹静脉血 3 mL,置于肝素锂抗凝管中,在低温离心机中离心(3000 rpm, 15 min)。取 400 μL 血浆进行检测,采用酶联免疫吸附测定 Hcy,试剂盒选择北京世纪沃德公司,所有操作均按试剂盒操作说明进行。②尿蛋白:嘱所有受试者检测前 1 d 保持空腹 12 h,次日凌晨采集尿液标本,分为首次尿液(10 mL)和中段尿(5 mL),离心(4000 r/min, 5 min),取上清液进行检测。采用希森美康纸测定尿蛋白水平,阳性标准:尿蛋白>150 mg/24 h<sup>[6]</sup>。

1.2.2 颈动脉超声检测 采用双盲法判定颈动脉彩色超声诊断,分别由本院一名高年资医师和一名副高级以上医师对超声结果进行审阅、复核,并完善超声检查单结果。予以飞利浦 IU22 超声波诊断仪进行检测,患者取仰卧位,头偏向后方对侧,显露出颈部血管

明显部位,操作人员手持线振探头,探头频率 5.0~12.0 MHz。探头置颈前区纵轴,依次在颈总动脉球部近分叉处、分叉处及颈内动脉起始部上方约 1 cm 后壁处测量 IMT;测量均由同一位专业医师完成;测量 3 次取平均值;测量时避开斑块。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,行 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,行卡方检验;予以多元 Logistic 回归分析影响糖尿病患者视网膜病变的危险因素。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

2.1 两组一般资料比较 观察组中男 90 例,女 78 例,年龄 54~88 岁,平均(69.12±5.64)岁;对照组中男 94 例,女 76 例,年龄 50~86 岁,平均(65.73±5.86)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.2 两组 IMT、Hcy 及尿蛋白表达比较 观察组患者 IMT、Hcy 及尿蛋白水平显著高于对照组(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组 IMT、Hcy 及尿蛋白表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of IMT, Hcy and urinary protein expression between the two groups

组别	<i>n</i>	IMT(mm)	Hcy(umol/L)	尿蛋白(mg/24h)
观察组	168	1.85±0.56	20.47±4.23	198.56±5.47
对照组	170	0.61±0.15	5.74±1.02	41.55±3.58
<i>t</i>		27.877	44.124	312.592
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 糖尿病患者发生视网膜病变情况 观察组患者中发生视网膜病变者 50 例,未发生视网膜病变者 118 例,DR 发生率为 29.76%,将 DR 患者设为 DR 组(*n*=50),未出现 DR 患者设为无 DR 组(*n*=118)。

2.4 影响糖尿病患者视网膜病变的单因素分析 单因素分析结果显示,DR 组与无 DR 组性别、年龄、吸烟史、总胆固醇、空腹血糖、尿素氮、间接胆红素、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白和矫正视力比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);DR 组与无 DR 组 2 型糖尿病病程、甘油三酯、糖化血红蛋白、IMT、Hcy 和尿蛋白水平等比较差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.5 影响糖尿病患者发生视网膜病变的多因素分析 糖化血红蛋白、IMT、Hcy 和尿蛋白异常水平为影响糖尿病患者发生视网膜病变的独立危险因素(*P*<0.05),见表 3。

表 2 影响糖尿病患者视网膜病变的单因素分析 [ $n(\times 10^{-2})$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 2 Single factor analysis of diabetic retinopathy

因素	DR 组 (n=50)	无 DR 组 (n=118)	$\chi^2/t$	P	因素	DR 组 (n=50)	无 DR 组 (n=118)	$\chi^2/t$	P
年龄(岁)			1.239	0.266	空腹血糖(mmol/L)	7.06±1.28	6.97±1.34	0.403	0.687
<65	22(44.00)	63(53.39)			尿素氮( $\mu$ mol/L)	5.41±1.23	5.26±1.04	0.809	0.420
≥65	28(56.00)	55(46.61)			间接胆红素(mmol/L)	6.89±1.15	6.73±1.12	0.840	0.402
性别(例)			0.121	0.728	高密度脂蛋白(mmol/L)	1.29±0.38	1.32±0.32	0.524	0.605
男	29(58.00)	65(55.09)			低密度脂蛋白(mmol/L)	3.02±1.05	3.12±1.13	0.535	0.593
女	21(42.00)	53(44.92)			糖化血红蛋白(%)	6.59±1.45	6.01±1.07	2.877	0.005
吸烟史(例)			1.314	0.252	矫正视力				
有	24(48.00)	68(57.63)			右眼	0.69±0.18	0.71±0.12	0.844	0.400
无	26(52.00)	50(42.37)			左眼	0.68±0.13	0.65±0.11	1.529	0.128
2 型糖尿病病程(年)	10.59±2.17	6.47±2.35	10.623	<0.001	IMT(mm)	2.46±0.38	1.42±0.74	9.414	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	5.06±1.05	5.14±1.03	0.458	0.648	Hcy( $\mu$ mol/L)	23.74±1.19	19.36±2.25	13.001	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	2.49±1.14	1.65±0.32	7.373	<0.001	尿蛋白(mg/24h)	202.35±12.74	95.66±12.18	51.204	<0.001

表 3 影响糖尿病患者视网膜病变的多因素分析

Table 3 Multifactorial analysis of diabetic retinopathy

影响因素	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$	P	OR(95%CI)
2 型糖尿病病程(≥7 年 vs <7 年)	2.136	1.923	5.952	0.213	8.466(0.195~366.897)
甘油三酯(正常 vs 异常)	1.958	1.026	6.689	0.694	7.367(0.986~55.034)
糖化血红蛋白(正常 vs 异常)	2.097	1.062	7.089	<0.001	8.142(1.016~65.269)
IMT(正常 vs 异常)	1.594	0.291	5.285	<0.001	4.923(2.783~8.709)
Hcy(正常 vs 异常)	1.838	0.491	5.963	<0.001	6.284(2.400~16.451)
尿蛋白(阳性 vs 阴性)	1.981	0.597	6.085	<0.001	7.250(2.250~23.362)

### 3 讨论

DR 发生在约 95% 的 1 型糖尿病患者和 60% 的 2 型糖尿病患者中,其临床表现主要为出血和(或)微小动脉瘤、棉絮斑、硬性分泌物、视网膜内微小血管异常和静脉异常等,是 2 型糖尿病患者致盲的重要原因<sup>[7-8]</sup>。本研究 168 例 2 型糖尿病患者发生 DR 者 50 例,DR 发生率为 29.76%,提示 2 型糖尿病患者 DR 发生率较高,需要引起临床重视,预防 DR 发生。

DR 的发病是一个复杂的病理过程,可能与多元醇通路激活、细胞因子的作用、蛋白质的非酶糖基化、糖化血红蛋白、高血糖记忆等因素有关,同时研究表明,上述因素均可通过同一途径影响着 DR 发生内皮细胞的损伤<sup>[9-10]</sup>。IMT 增厚是动脉粥样硬化早期表现,其发生早于斑块形成,并且 IMT 较斑块更易于获得定量测定值<sup>[11-12]</sup>。故增厚 IMT 是临床评价动脉粥样硬化的重要证据,超声监测 IMT 也成为判断血管硬化的可靠指标<sup>[13-14]</sup>。本研究结果显示,DR 组患者 IMT 水平显著高于无 DR 组,且 IMT 异常水平为影响糖尿病患者视网膜病变的独立危险因素( $P < 0.05$ ),提示 DR 的发生与颈动脉 IMT 有关。

Hcy 是蛋氨酸在体内几乎所有组织中的代谢中间产物,遗传性及环境因素单独或相互作用共同影响血 Hcy 水平<sup>[15-16]</sup>。研究表明,糖尿病患者由于胰岛素分泌和作用缺陷可引起高 Hcy 血症<sup>[17-18]</sup>。同时,由于

Hcy 含有巯基,同样可产生氧化应激反应,从而损伤内皮细胞功能,因此其与动脉粥样硬化病变之间亦存在一定联系<sup>[19]</sup>。此外,Hcy 还可通过脂质过氧化反应,增强视网膜血管的通透性,刺激基底膜内皮细胞增殖这一机制,诱发 DR 的发生<sup>[20-21]</sup>。本研究结果显示,Hcy 水平在 DR 患者中显著升高,表明血清 Hcy 在 DR 发病中有着重要意义。

长期血糖控制不佳,将影响肾小球的高灌注、高滤过,这是患者发生尿蛋白的主要原因。糖化血红蛋白是一种不受短期血糖波动影响的糖尿病控制的观测因子<sup>[22-23]</sup>。本研究通过 Logistic 回归分析发现,糖化血红蛋白水平及尿蛋白异常是 DR 发生的独立危险因素。而国外研究指出,糖化血红蛋白为尿蛋白阳性的危险因素,这是因为糖化血红蛋白升高将会打破血管生成因子和抑制因子之间的动态平衡,导致糖尿病微血管病变发生<sup>[24]</sup>。因此,检测糖尿病患者糖化血红蛋白水平,及时纠正高血糖毒性,对延缓尿蛋白甚至 DR 发生、发展有重要作用。本研究不足之处在于纳入的样本量有限,研究结果有待于通过扩大样本量或多中心合作研究予以进一步证实。

### 4 结论

IMT、Hcy 及尿蛋白水平在 DR 患者中远高于正常人群及单纯糖尿病患者,三者与 DR 发生、发展存在一定联系,临床可根据其表达水平对患者病情变化进

行有效评估。

### 【参考文献】

- [1] 付彩雯, 吴艳, 刘阳, 等. 老年 2 型糖尿病患者甲状腺激素、血糖水平与骨密度、微血管病变的相关性[J]. 保健医学研究与实践, 2020, 17(5): 50-54.
- [2] 张凯悦, 吴侗珺. GLP-1 受体激动剂类药物 (GLP-1 RA) 在 2 型糖尿病治疗中的研究进展[J]. 医学分子生物学杂志, 2021, 18(4): 321-324.
- [3] 王玉肖, 李娟娟, 赵灿, 等. 阿托伐他汀钙片对糖尿病肾病患者炎症因子、微循环障碍和血小板参数的影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(9): 34-38.
- [4] 王维, 张森, 于明港, 等. 急性 A 型主动脉夹层患者术前低氧血症的危险因素分析及预后研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20(3): 3371-3373.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [6] KRAUSE J, GULSHAN V, RAHIMY E, *et al.* Grader variability and the importance of reference standards for evaluating machine learning models for diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(8): 1264-1272.
- [7] 张业金, 魏晓娜. 阿托伐他汀与叶酸片对 H 型高血压患者同型半胱氨酸及颈动脉粥样硬化的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(2): 226-229.
- [8] 宋婷, 张青苗, 欧阳为相, 等. 妊娠期糖尿病胎鼠肺发育与 mTOR 关系的研究[J]. 医学分子生物学杂志, 2018, 15(5): 289-294.
- [9] WONG M Y Z, MAN R E K, FENWICK E K, *et al.* Dietary intake and diabetic retinopathy: A systematic review[J]. *Plos One*, 2018, 13(1): e0186582.
- [10] NØRGAARD M F, GRAUSLUND J. Automated Screening for Diabetic Retinopathy-A Systematic Review[J]. *Ophthalmic Res*, 2018, 60(1): 9-17.
- [11] LAWRENSON J G, E GRAHAM-ROWE, LORENCATTO F, *et al.* Interventions to increase attendance for diabetic retinopathy screening[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): CD012054.
- [12] GRAHAM P S, KAIDONIS G, ABHARY S, *et al.* Genome-wide association studies for diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy[J]. *Bmc Med Genet*, 2018, 19(1): 71.
- [13] 妥子君, 郭建英, 李振妍. TIA 患者颈动脉内中膜厚度与血清指标水平的关系及对脑梗死的预测价值[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(4): 457-461.
- [14] VILSBØLL T, BAIN S C, LEITER L A, *et al.* Semaglutide, reduction in glycosylated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(4): 889-897.
- [15] TSAI T, KUEHN S, TSIAMPALIS N, *et al.* Anti-inflammatory cytokine and angiogenic factors levels in vitreous samples of diabetic retinopathy patients[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194603.
- [16] LEE M Y, HSIAO P J, HUANG J C, *et al.* Abnormally Low or High Ankle-Brachial Index Is Associated With the Development of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 441.
- [17] 覃咏梅, 林玲, 王延博, 等. 高血压患者胱硫醚-β-合酶、硫化氢与颈动脉内中膜厚度的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(5): 417-420.
- [18] RAJALAKSHMI R, SUBASHINI R, ANJANA R M, *et al.* Automated diabetic retinopathy detection in smartphone-based fundus photography using artificial intelligence[J]. *Eye(Lond)*, 2018, 32(6): 1138-1144.
- [19] 吴湘军, 郑海燕, 朱亚兰. 血清同型半胱氨酸, 尿酸, 超敏 C 反应蛋白水平与腔隙性脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度的关系探讨[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(2): 220-223.
- [20] 刘小玲, 李卫国, 李振华. 2 型糖尿病患者颈动脉内-中膜厚度与血清 IL-6 和 Fetuin-A 水平的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5): 115-117.
- [21] 张蕊, 何建秋, 葛晓春, 等. 颈动脉内-中膜厚度和血浆同型半胱氨酸与 2 型糖尿病大血管并发症的关系[J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(11): 1380-1383, 1387.
- [22] 莫新玲, 杨锡恒, 谢婷, 等. H 型高血压合并 2 型糖尿病患者血浆 Hey, Cyst-C 水平与颈动脉内中膜厚度的关系[J]. 广东医学, 2017, 38(6): 855-858.
- [23] 唐学敏, 金文龙. 血清可溶性低密度脂蛋白受体 11 水平与 2 型糖尿病及颈动脉内-中膜厚度关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(4): 296-300.
- [24] 闫月月, 岳森. 2 型糖尿病患者促甲状腺激素同型半胱氨酸与颈动脉内中膜厚度的相关性[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(2): 249-251.

(收稿日期: 2021-07-09; 修回日期: 2022-04-11; 编辑: 刘灵敏)