

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.14.16

## 糖尿病视网膜病变患者多次住院的影响因素分析\*

秦丽敏<sup>1</sup> 刘铁城<sup>1△</sup> 戴英丽<sup>2</sup> 余继峰<sup>3</sup>

(1 解放军总医院眼科 北京 100853; 2 沈阳市第二中医院眼科 沈阳 辽宁 110101; 3 北京儿童医院眼科 北京 100000)

**摘要** 目的:探讨糖尿病视网膜病变(DR)患者多次住院(住院次数 $\geq 2$ )的影响因素。方法:以2型糖尿病(DM)并因糖尿病视网膜病变(DR)相关并发症多次住院(住院次数 $\geq 2$ )的患者为实验组,对照组为非糖尿病多次因眼科相关疾病住院(住院次数 $\geq 2$ )患者。比较两组患者在第二次住院时的发病年龄、空腹血糖(fasting blood glucose, GLU)、糖化血清蛋白(glycated serum protrin, GSP)、丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、肌酐(creatinine, Cr)、尿素(urea)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、血清尿酸(uric acid, UA)、甘油三酯(triglycetide, TG)、胆固醇(cholesterol, Ch)、体质指数(body mass index, BMI)等。结果:单因素分析结果显示入院时血糖、糖化血清蛋白、血清尿酸、甘油三酯、胆固醇与DR患者多次住院(住院次数 $\geq 2$ )显著相关( $P$ 均 $\leq 0.01$ )。多因素 Logistic 回归分析显示:空腹血糖( $P=0.038$ ; 95%CI: 1.101~26.325)、糖化血清蛋白( $P=0.003$ ; 95%CI: 1.017~1.082)、尿酸( $P=0.167$ ; 95%CI: 0.994~1.032)、甘油三酯( $P=0.023$ ; 95%CI: 1.774~2228.179)、胆固醇( $P=0.029$ ; 95%CI: 1.317~166.317)水平是DR患者多次住院(住院次数 $\geq 2$ )的独立危险因素。结论:空腹血糖、糖化血清蛋白、尿酸、甘油三酯和胆固醇是DR患者多次住院(住院次数 $\geq 2$ )的独立危险因素。

**关键词:** 糖尿病视网膜病变; 危险因素; 多次住院

中图分类号: R774.1 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2014)14-2675-04

## Analysis of the Risk Factors of Repeated Hospitalization of Patients with Diabetic Retinopathy\*

QIN Li-min<sup>1</sup>, LIU Tie-cheng<sup>1△</sup>, DAI Ying-li<sup>2</sup>, YU Ji-feng<sup>3</sup>

(1 Department of Ophthalmology, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China;

2 Department of Ophthalmology, The Second Chinese Medicine Hospital, Shenyang, Liaoning, 110101, China;

3 Department of Ophthalmology, Children's Hospital, Beijing, 100000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the risk factors of repeated hospitalization of patients (number of hospitalizations  $\geq 2$ ) with diabetic retinopathy. **Methods:** The experimental group were diagnosed as type 2 diabetes mellitus (DM) patients, which hospitalized several times (number of hospitalizations  $\geq 2$ ) due to diabetic retinopathy (DR)-related complications. The control group were non-diabetic retinopathy patients with ophthalmic diseases, which hospitalized several times (number of hospitalizations  $\geq 2$ ). The clinical parameters and biochemical indicators were compared between two groups, including age of onset, fasting blood glucose (GLU), glycated serum protrin (GSP), Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine (Cr), urea, total bile acid (TBA), uric acid (UA), triglycetide (TG), cholesterol (Ch), body mass index (BMI). **Results:** Univariate analysis, showed that GLU, GSP, UA, TG and Ch were significantly associated with DR patients (number of hospitalizations  $\geq 2$ ) ( $P \leq 0.001$ ). Logistic regression analysis showed that GLU ( $P=0.038$ ; 95% CI: 1.101~26.325), GSP ( $P=0.003$ ; 95% CI: 1.017~1.082), UA ( $P=0.167$ ; 95% CI: 0.994~1.032), TG ( $P=0.023$ ; 95% CI: 1.774~2228.179) and Ch ( $P=0.029$ ; 95% CI: 1.317~166.317) were independent risk factors of DR patients (number of hospitalizations  $\geq 2$ ). **Conclusion:** GLU, GSP, UA, TG and Ch level were independent risk factors for DR patients (number of hospitalizations  $\geq 2$ ).

**Key words:** Diabetic retinopathy; Risk factors; Repeated hospitalization**Chinese Library Classification (CLC):** R774.1 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2014)14-2675-04

### 前言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)在发达国家是导致处于工作年龄的成年人视力不可逆性损伤的头号原因,几

乎所有的糖尿病患者随着病程的推移将发展为糖尿病性视网膜病变<sup>[1]</sup>。在中国,糖尿病已成为一个主要的公共健康问题,约92,400,000人患有糖尿病,148,200,000人处于糖尿病前期<sup>[2]</sup>。早期诊断并探讨该病的危险因素对早期防治和降低糖尿病视网

\* 基金项目:解放军总医院扶持基金(2012FC-CXY-1005)

作者简介:秦丽敏(1988-),女,硕士研究生,主要研究方向:眼底病致病基因突变研究,电话:13810409676, E-mail: spring880516@126.com

△通讯作者:刘铁城, E-mail: ltc\_301@sina.com

(收稿日期:2013-12-15 接受日期:2014-01-12)

膜病变的致盲率具有重要意义。本研究回顾性分析糖尿病患者因糖尿病视网膜病变相关眼病 2 次以上住院者的发病年龄、空腹血糖 (fasting blood glucose, GLU)、糖化血清蛋白(glycated serum protrin, GSP)、丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、肌酐(creatinine, Cr)、尿素(urea), 总胆汁酸(total bile acid, TBA)、血清尿酸(uric acid, UA)、甘油三酯(triglycetide, TG)、胆固醇(cholesterol, Ch)、体质指数(body mass index, BMI)等指标对患者多次住院的过程的影响, 旨在为糖尿病视网膜病变(DR)的临床防治提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

病例组:2010 年 11 月至 2012 年 11 月在北京解放军总医院就诊的因糖尿病视网膜病变相关并发住院两次以上的患者 30 例纳入本研究。其中男性 14 例, 女性 16 例; 年龄 38~70 岁, 平均年龄(55.41± 9.22)岁; 住院 2 次的患者 12 例, 住院 2 次以上的患者 18 例。

对照组:2010 年 11 月至 2012 年 11 月在北京解放军总医院就诊的除糖尿病视网膜病变相关并发的其它眼科疾病住院 2 次以上的患者 30 例纳入本研究。其中男性 17 例, 女性 13 例; 年龄 17~83 岁, 平均年龄(52.41± 11.94)岁; 住院 2 次的患者 25 例, 住院 2 次以上患者 5 例。

两组患者均排除急性慢性肾炎; 近期应用肾毒性药物; 全身感染; 肿瘤; 心功能衰竭; 酮症酸中毒; 高渗综合征者; 合并有其

他严重原发性疾病, 或有其他眼底疾病; 资料不全者。患者均于入院第二天早晨空腹抽取肘静脉血。常规生物化学指标包括血糖、糖化血清蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、肌酐、尿素、总胆汁酸、血清尿酸、甘油三酯、胆固醇。各临床生物化学检查实施者均不了解患者是否存在糖尿病视网膜病变(DR)及其严重程度。临床指标包括患者发病年龄和 BMI 值。

### 1.2 统计学分析

采用 SPSS16.0 软件包进行统计学分析。其中计量资料以均数± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两个独立样本先进行正态性检验, 若服从正态分布则用 t 检验, 若不服从正态分布则进行秩和检验。DR 危险因素分析以是否发生 DR 为因变量, 以单因素分析中有意义的指标为自变量进行二分类非条件 Logistic 多元分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

因 DR 组与非 DR 组各项指标值为非正态分布, 故各项指标分别进行独立样本的秩和检验, DR 组的 GLU、GSP、UA、TG 和 Ch 水平均高于非 DR 组, 差异有统计学意义(表 1)。两组间发病年龄、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、肌酐、尿素、总胆汁酸、BMI 等指标间比较, 差异无统计学意义。

以是否发生 DR 为因变量, 以单因素分析中差异有统计学意义的 GLU、GSP、UA、TG 为自变量进行二分类非条件 Logistic 多元回归分析, 发现影响 DR 发生的独立危险因素为 GLU、GSP、TG、Ch(表 2)。

表 1 两组的各项临床特征比较

Table 1 Comparison of the clinical characteristics between patients with and without DR

| Factors                 | DR group       | Non-DR group  | T       | P      |
|-------------------------|----------------|---------------|---------|--------|
| AGE(year)               | 55.41± 9.22    | 52.41± 11.94  | 963.50  | 0.094  |
| GLU(mmol/L)             | 8.76± 3.26     | 4.78± 0.49    | 1149.50 | ≤0.001 |
| GSP(μmol/L)             | 242.72± 72.63  | 167.98± 26.55 | 1138.00 | ≤0.001 |
| ALT(U/L)                | 18.25± 11.82   | 16.51± 10.91  | 870.50  | 0.822  |
| AST(U/L)                | 23.64± 15.08   | 19.40± 13.62  | 960.00  | 0.106  |
| Cr(μmol/L)              | 131.93± 186.64 | 75.89± 25.28  | 888.50  | 0.613  |
| Urea(μmol/L)            | 5.36± 2.83     | 5.41± 2.15    | 850.00  | 0.938  |
| TBA(μmol/L)             | 6.78± 5.38     | 16.43± 56.99  | 853.50  | 0.981  |
| UA(umol/L)              | 278.68± 94.24  | 150.00± 45.93 | 1170.00 | ≤0.001 |
| TG(mg/dL)               | 1.53± 0.68     | 0.41± 0.34    | 1225.00 | ≤0.001 |
| Ch(mmol/L)              | 4.78± 1.22     | 2.36± 1.06    | 1223.50 | ≤0.001 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 26.43± 5.87    | 24.65± 3.57   | 916.50  | 0.347  |

## 3 讨论

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetic mellitus, DM)患者常见的眼部并发症, 以视网膜血管闭塞性循环障碍为主要病理改变, 其发病率逐年增高, 达 44.00%~58.00%, 是目前主要的致盲疾病之一<sup>[1]</sup>。DR 是一种慢性低度炎症性疾病, 病变视网膜的炎症介质表达增加, 促炎症因子和炎

症细胞在视网膜微血管损伤和新生血管的形成中发挥作用<sup>[4]</sup>。

长期的高血糖对视网膜血管损伤的机制尚未明了, 但研究发现各种生化途径在高血糖与视网膜病变微血管并发症中有作用, 包括激活蛋白激酶 C(PKC)、糖基化终产品(AGEs)的形成、山梨醇产量增多和醛糖还原酶活性增加等<sup>[5]</sup>。病程较长的 DM 导致慢性高血糖, 反过来慢性高血糖引发蛋白激酶 C(PKC)的活性增加, 形成晚期糖基化产物(AGEs)所需的关键蛋

表 2 DR 发生的危险因素 Logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of the risk factors for the diabetic retinopathy

| Parameter values | Estimates values | Standard error | Wald value | P-value | 95% confidence interval |
|------------------|------------------|----------------|------------|---------|-------------------------|
| Constant term    | -15.453          | 6.079          | 6.462      |         |                         |
| GLU              | 1.683            | 0.810          | 4.319      | 0.038   | 1.101~26.325            |
| GSP              | 0.0477           | 0.0158         | 9.108      | 0.003   | 1.017~1.082             |
| UA               | 0.132            | 0.00953        | 1.907      | 0.167   | 0.994~1.032             |
| TG               | 4.1410           | 1.820          | 5.175      | 0.023   | 1.774~2228.179          |
| Ch               | 2.694            | 1.234          | 4.765      | 0.029   | 1.317~166.317           |

白质糖化反应增强。PKC 活性的增加增强了视网膜血管通透性,改变视网膜血流量,血管基底膜增厚,这些反应由血管内皮生长因子的细胞信号诱发,进而导致眼部新生血管形成<sup>[6]</sup>。Yau 等在美国西部人口的流行病学研究中确定糖尿病患病持续时间,高血糖症和肾脏疾病是 DR 发病的主要危险因素<sup>[7]</sup>。近来的研究证实 DR 中视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelial, RPE) 细胞结构和功能发生改变,PRE 细胞参与 DR 炎症反应,新生血管形成以及黄斑水肿的发生发展过程<sup>[8]</sup>。此外,高糖诱导的视网膜 Muller 细胞中 VEGF mRNA、EPO mRNA、EPOR mRNA 的表达随葡萄糖浓度的增加而增加,且呈浓度依赖性,推测高血糖可能通过促进视网膜 Muller 细胞 VEGF、EPO、EPOR 的分泌,导致 DR 的发生<sup>[9]</sup>。

UKPDS 在经过为期十年的有关糖尿病控制和并发症的临床研究中证实,控制好血糖能明显减少糖尿病视网膜病变等并发症的发生,血糖控制不佳增加了视网膜病变的发病率并加快了视网膜病变的进展<sup>[10]</sup>。糖尿病控制与并发症研究和英国糖尿病前瞻性研究证实:高血糖与 DR 有关<sup>[11]</sup>。本研究也证实了高血糖对多次住院患者的直接影响,控制血糖对控制患者的疾病有至关重要的作用。

糖尿病患者常伴有脂代谢的异常,以甘油三酯增高较多见。有研究认为血脂异常与 DR 的发生存在一定的关系<sup>[12-13]</sup>。2013 年, Hui-yan ZHANG 在研究中发现高脂血症,高含量的甘油三酯和 VLDLC 与 DR 患病风险的增加有着显著联系<sup>[14]</sup>。血脂升高增加了视网膜病变的风险,尤其是黄斑水肿的发生;而降低血脂能明显减少 DR 黄斑水肿和硬性渗出。现阶段普遍认为,血脂升高可以通过非酶促糖基化多元醇通路引起组织的过氧化,直接或间接地导致血管壁的受损和内皮功能的紊乱;而且高血脂可以改变细胞膜的膜脂质结构,最终有微血栓的形成,导致视网膜屏障的破坏,引起视网膜病变的发生。最新的北京社区糖尿病研究提出血液中高总胆固醇 ( $P=0.003$ ) 和高 LDLC ( $P=0.007$ ) 含量与 DR 患病风险的增加显著相关<sup>[15]</sup>。邯郸眼科研究也发现总胆固醇含量 ( $5.2\sim 5.9\text{mmol/L}$ ) 与 DR 患病风险的增加有着显著的联系<sup>[16]</sup>。本研究中 DR 组与非 DR 组相比,具有更高的甘油三酯及胆固醇水平,与国外研究证实的血脂异常为 DR 发生的危险因素相一致<sup>[17]</sup>。FIELD 评估了长期降低血脂治疗对需要激光治疗 DR 病变的 2 型糖尿病患者的影响<sup>[18]</sup>。

目前对尿酸(uric acid,UA)与糖尿病微血管病变相关性的报道不一,Dawson<sup>[19]</sup> 等报道 UA 与微血管病变的发生密切相

关,而自由基的产生,氧化作用的增强与微血管病变有着密切的相关,机体抗氧化能力代偿性增加,可使 UA 水平增加。国内王清峰<sup>[20]</sup>的研究认为,UA 水平与糖尿病无关,高血糖不是 UA 升高的主要原因。而朱锋等<sup>[21]</sup>报道有视网膜病变的糖尿病患者 UA 水平明显高于无视网膜病变者 ( $P<0.05$ ),提示 UA 是 DR 的危险因素。本研究结果显示,有或者无糖尿病的患者 UA 水平均有显著性差异,与朱锋的研究结果一致。

DR 是四大致盲因素之一,随着糖尿病患者的增加,越来越多的患者视力遭到损害,早期控制 DR 发生的危险因素,提供标准可行的预防性治疗方案,将血糖、血脂等控制到最佳水平,定期体检,及时治疗(药物治疗,激光治疗或是手术治疗),重视糖尿病患者的自我管理,防患于未然,无疑是最有效的。此外,在一些文献中,血压,吸烟,肥胖,患病的年龄等也可被认为是 DR 的危险因素,因本研究未行有关资料的收集与分析,故无法在研究中直接证实。可见,DR 的发生发展与多因素相关,随着有关研究的不断深入,越来越多的影响因素会被大家所认识和了解。

#### 参考文献(References)

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and pre-diabetes in the United States, 2011[J]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 3(2011)
- [2] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. New England Journal of Medicine, 2010, 362(12): 1090-1101
- [3] 朱星梅, 王莺, 张霭霞. 糖尿病视网膜病变高危因素分析及护理[J]. 中国实用医药, 2009, 6(4):204-205  
Zhu Xing-mei, Wang Ying, Zhang Ai-xia. Diabetic retinopathy risk factors and nursing[J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2009, 6(4): 204-205
- [4] Adamis A P, Berman A J. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. Semin Immunopathol, 2008, 30(2): 65-84
- [5] 罗洁, 赵菊莲, 游志鹏, 等. 糖尿病视网膜病变危险因素的研究现状[J]. 中国实用眼科杂志, 2011, 29(1): 14-17  
Luo Jie, Zhao Ju-lian, You Zhi-peng, et al. Research of risk factors for diabetic retinopathy [J]. Chinese Journal of Practical Ophthalmology, 2011, 29(1): 14-17

- [6] Mallika P S, Aziz S, Goh P P, et al. Diabetic retinopathy in native and non-native Sarawakians-Findings from the Diabetic Eye Registry[J]. Med J Malaysia, 2012, 67(4): 369
- [7] Yau J W Y, Rogers S L, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy [J]. Diabetes Care, 2012, 35 (3): 556-564
- [8] Simo R, Villarroel M, Corraliza L, et al. The retinal pigment epithelium: something more than a constituent of the blood-retinal barrier-implications for the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. J Biomed Biotechnol, 2010, (2010): 190724
- [9] 郭龙, 许慧卓, 夏晓波, 等. 高糖对视网膜 Muller 细胞 VEGF, EPO, EPOR mRNA 表达的影响[J]. 国际眼科杂志, 2010, 10(3):449-452  
Guo Long, Xu hui-zhuo, Xia Xiao-bo, et al. Retinal Muller cells in high glucose on VEGF, EPO, EPOR mRNA expression [J]. International Journal of Ophthalmology, 2010, 10(3):449-452
- [10] Turner R C, Holman R R, Cull C A, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)[J]. Lancet, 1998, 352(9131): 837-853
- [11] 陈玲, 陆雷群, 沈莹, 等. 高同型半胱氨酸血症是 2 型糖尿病微血管病变的危险因子[J]. 上海医学, 2005, 28(8): 653-655  
Chen Ling, Lu Lei-qun, Shen Ying, et al. High homocysteine is microvascular complications of type 2 diabetes risk factor [J]. Shanghai Medical, 2005, 28(8): 653-655
- [12] Sandbaek A, Griffin SJ, Rutten G, et al. Stepwise screening for diabetes identifies people with high but modifiable coronary heart disease risk. The ADDITION study [J]. Diabetologia, 2008, 51(7): 1127-1134
- [13] Raymond NT, Varadhan L, Reynold DR, et al. Higher prevalence of retinopathy in diabetic patients of South Asian ethnicity compared with white Europeans in the community: a cross-sectional study[J]. Diabetes Care, 2009, 32(3):410-415
- [14] Zhang H, Wang J, Ying G, et al. Serum lipids and other risk factors for diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients[J]. Journal of Zhejiang University SCIENCE B, 2013, 14(5): 392-399
- [15] Xu J, Wei W B, Yuan M X, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Beijing Communities Diabetes Study 6 [J]. Retina, 2012, 32(2): 322-329
- [16] Wang F H, Liang Y B, Peng X Y, et al. Risk factors for diabetic retinopathy in a rural Chinese population with type 2 diabetes: the Handan Eye Study[J]. Acta Ophthalmologica, 2011, 89(4): e336-e343
- [17] Ugun N I, Yildirim Z, Kilic N, et al. The importance of serum lipids in exudative diabetic macular edema in type 2 diabetic patients[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2007, 1100(1): 213-217
- [18] Keech A C, Mitchell P, Summanen P A, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial[J]. The Lancet, 2007, 370(9600): 1687-1697
- [19] Dawson H, Collins G, Pyle R, et al. The immunoregulatory effects of homocysteine and its intermediates on T-lymphocyte function [J]. Mech Ageing Dev, 2004, 125(2):107-110
- [20] 王清峰. 2 型糖尿病患者血尿酸水平与血管并发症的相关性研究 [J]. 第四军医大学学报, 2009(24): 2909  
Wang Qing-feng. Correlation study of type 2 diabetic blood uric acid levels and vascular complications [J]. Journal of The Fourth Military Medical University, 2009 (24): 2909
- [21] 朱锋, 张哲, 李红. 血尿酸: 2 型糖尿病视网膜病变的独立危险因素 [J]. 浙江医学, 2005, 27(4):266-268  
Zhu Feng, Zhang Zhe, Li Hong. Uric acid: independent risk factors of type 2 diabetes with retinopathy [J]. Zhejiang medicine, 2005, 27(4): 266-268

(上接第 2726 页)

- Ren Xue-feng, An Jia-ao. Analysis of policy influencing factor of smoking among adolescent in China [J]. Chinese Journal of Health Education, 2000, 16(3): 142-145
- [16] Boyd CJ, Mccabese, Morale SM. College students, alcohol use: A critical review[J]. Annu Rev Nurs Res, 2005, 23: 179-211
- [17] 季成叶. 青少年健康危险行为预防[J]. 中国健康教育, 2004, 20(5): 415-419  
Ji Cheng-ye. Prevention of health-risky behaviors among the youngsters [J]. Chinese Journal of Health Education, 2004, 20(5): 415-419
- [18] 高峻璞. 我国儿童伤害的流行病学研究进展 [J]. 中国学校卫生, 2006, 25(7): 555-557  
Gao Jun-pu. Epidemiology study status of injury among Chinese children[J]. Chinese Journal of School Health, 2006, 25(7): 555-557
- [19] 冯秀英, 黄耀峰, 付玉美, 等. 上海市青浦区青少年健康危险行为调查[J]. 中国学校卫生, 2006, 27(3): 240-241  
Feng Xiu-ying, Huang Yao-feng, Fu Yu-mei, et al. Investigation of health risk behavior among adolescent in Qingpu district, Shanghai [J]. Chinese Journal of School Health, 2006, 27(3): 240-241
- [20] Krug eg, Dah lberg LL, Mercy JA, et al. World report on violence and health. Geneva[R]: World Health Organization, 2002