

· 论著 ·

2型糖尿病视网膜病变及肾病与VEGF、Hcy水平相关性研究

姜富国¹ 翟利利² 鲁之中¹ 李 帅¹ 李 卫^{1,*}

1.河南省焦作市人民医院检验科 (河南 焦作 454000)

2.焦作市人民医院神经外科 (河南 焦作 454000)

【摘要】目的 探讨2型糖尿病视网膜病变及肾病与VEGF、Hcy水平相关性。方法 回顾性分析我院2016年1月至2020年9月收治T2DM患者共422例临床资料,根据继发性视网膜病变/肾病分组,比较各组间一般资料和实验室检查指标,分析T2DM患者继发性视网膜病变/肾病与VEGF及Hcy水平相关性。结果 各组年龄、病程、VEGF、Hcy、TG、ESR、BUN及ACR水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。不同临床分期亚组VEGF和Hcy水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);不同尿蛋白排泄情况亚组VEGF水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);大量蛋白尿组Hcy水平显著高于微量蛋白尿组($P<0.05$)。相关性分析结果显示,T2DM继发性视网膜病变/肾病患者VEGF与ACR水平呈正相关($P<0.05$);Hcy与BUN、Scr及ACR水平呈正相关($P<0.05$)。结论 VEGF和Hcy均可能参与到T2DM患者继发性视网膜病变/肾病发生发展过程中,同时血清Hcy用于糖尿病肾脏病变诊断及监测具有一定临床指导价值。

【关键词】T2DM; 视网膜; 肾脏; VEGF; Hcy; 相关性

【中图分类号】R774.1

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.05.026

Correlation between VEGF and Hcy Levels and Secondary Retinopathy and Retinopathy and VEGF in Patients with T2DM

JIANG Fu-guo¹, ZHAI Li-li², LU Zhi-zhong¹, LI Shuai¹, LI Wei^{1,*}

1.Department of Clinical Laboratory, Jiaozuo People's Hospital, Henan Province, Jiaozuo 454000, Henan Province, China

2.Department of Neurosurgery, Jiaozuo People's Hospital, Jiaozuo 454000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To investigate the correlation between VEGF and Hcy levels and secondary retinopathy and retinopathy and VEGF in patients with T2DM. *Methods* Clinical data of 422 patients with T2DM were retrospectively chosen in the period from January 2016 to September 2020 in our hospital. All patients were grouped according to secondary retinopathy / nephropathy and the general data and laboratory indexes of different groups were compared. The correlation between secondary retinopathy / nephropathy and VEGF and Hcy levels in patients with T2DM were analyzed. *Results* There were significant differences in age, disease course, levels of VEGF, Hcy, TG, ESR, BUN and ACR among different groups ($P<0.05$). There was no significant difference in the levels of VEGF and Hcy in different clinical stages ($P>0.05$). There was no significant difference in VEGF level among different urinary albumin excretion subgroups ($P>0.05$). The level of Hcy in massive proteinuria group was significantly higher than microalbuminuria group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that VEGF and ACR levels were positively correlated in T2DM patients with secondary retinopathy / nephropathy ($P<0.05$). Hcy was positively correlated with BUN, SCR and ACR ($P<0.05$). *Conclusion* VEGF and Hcy may be involved in the development of secondary retinopathy and nephropathy in patients with T2DM. Serum Hcy has the certain clinical value in the diagnosis and monitoring of diabetic nephropathy.

Keywords: T2DM; Retina; Kidney; VEGF; Hcy; Correlation

糖尿病临床常见内分泌系统疾病之一,以T2DM最为多见;该病患者随病情进展可继发多种并发症,而糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病是其主要慢性微血管并发症^[1]。糖尿病视网膜病变属于眼内缺血性病变,增殖型视网膜病变目前已成为导致中老年患者视力损伤或失明重要病因;而糖尿病肾病继发肾功能衰竭则是接受CRRT治疗及糖尿病常见致死病因^[2]。对于糖尿病视网膜病变/肾病发生发展机制至今仍未阐明,有研究认为新生血管形成、血管内皮细胞功能紊乱及慢性炎症等均可能参与其中^[3]。VEGF是现有活性最强的促血管生成细胞因子,与糖尿病微血管并发症发生发展有关;而Hcy则属于血管损伤性氨基酸,与T2DM继发性血管病变具有一定相关性^[4-5]。本次研究回顾性分析我院2016年1月至2020年9月收治T2DM患者共422例临床资料,根据继发性视网膜病变/肾病分组,旨在探讨2型糖尿病视网膜病变及肾病与VEGF、Hcy水平相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究我院2016年1月至2020年9月收治T2DM患者共422例临床资料,根据是否合并视网膜病变/肾病分组,糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病诊断符合相关指南诊断标准。

纳入标准: T2DM诊断均符合WHO(1999年)标准^[6]; 年龄 ≥ 18 岁; 临床资料完整。排除标准: 糖尿病急性并发症; 其他

代谢性疾病; 严重自身免疫性疾病; 严重肝肾功能障碍; 恶性肿瘤; 活动性感染。研究设计符合《赫尔辛基宣言》要求,且患者及家属知情同意。

1.2 方法 查阅病例收集患者性别、年龄、病程、身高、体重、腰围、臀围、合并高血压、吸烟、饮酒及实验室检查指标情况,计算BMI和腰臀比。血糖和血脂指标检测均抽取清晨空腹静脉血4~5ml, HDL-C、LDL-C、TC、TG、空腹血糖、Scr、hs-CRP及Hcy水平检测采用日立HITACHI7600型; ESR检测采用PRCEIL XC-40B型血沉检测仪; HbA1c检测采用普门H9糖化血红蛋白分析仪; 尿蛋白检测采用博士泰BioSystems BA400免疫散射比浊分析仪,计算ACR。

1.3 统计学处理 选择SPSS 22.0软件处理数据; 符合正态分布计量资料比较采用t检验和单因素方差分析,以($\bar{x} \pm s$)表示; 计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,以百分比(%)表示; 相关性分析采用Pearson或Spearman检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间一般资料和实验室检查指标比较 各组年龄、病程、VEGF、Hcy、TG、ESR、BUN及ACR水平比较差异有统计学意义($P<0.05$); 各组其他指标比较差异无统计学意义($P>0.05$); 见表1。

【第一作者】姜富国,男,主管技师,主要研究方向: 临床生化检验。E-mail: 172721201@qq.com

【通讯作者】李 卫,男,副主任技师,主要研究方向: 临床生化检验。E-mail: 157781647@qq.com

2.2 临床分期/尿白蛋白排泄情况对EGFR、Hcy水平的影响 不同临床分期亚组VEGF和Hcy水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 不同尿白蛋白排泄情况亚组VEGF水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 大量蛋白尿组Hcy水平显著高于微量蛋白尿组($P<0.05$), 见表2。

2.3 T2DM患者继发视网膜病变/肾病与VEGF及Hcy水平相关性分析 相关性分析结果显示, T2DM继发视网膜病变/肾病患者VEGF与ACR水平呈正相关($P<0.05$); Hcy与BUN、Scr及ACR水平呈正相关($P<0.05$), 见表3。

表1 各组间一般资料和实验室检查指标比较

指标	单纯T2DM组(n=144)	视网膜病变组(n=90)	肾病组(n=98)	视网膜病变+肾病组(n=90)	P
男性(例)	84	51	56	53	0.37
年龄(岁)	57.40±9.92	62.40±1.15	67.33±2.49	61.65±15.17	0.00
病程(年)	11.75±2.37	17.17±3.34	14.20±3.40	20.06±5.27	0.00
BMI(kg/m ²)	25.23±7330	25.58±3.46	26.11±3.05	26.47±2.35	0.17
腰臀比	0.96±0.06	0.95±0.07	0.97±0.08	0.97±0.06	0.54
合并高血压(例)	68	58	60	56	0.33
吸烟史(例)	42	28	20	29	0.69
饮酒史(例)	32	16	5	15	0.21
实验室指标					
VEGF(ng/ml)	94.10±21.49	121.89±30.34	134.51±44.17	123.62±24.66	0.00
Hcy(μmol/L)	11.17±1.54	11.80±1.30	12.36±2.05	11.50±1.47	0.00
空腹血糖(mmol/L)	7.36±1.67	7.77±1.48	8.35±2.30	7.90±1.83	0.17
HbA1c(%)	9.04±1.50	8.84±1.76	9.76±1.44	9.30±1.21	0.25
TG(mmol/L)	1.60±0.36	1.39±0.42	1.68±0.60	2.20±0.83	0.00
TC(mmol/L)	4.44±0.57	4.39±0.46	4.46±0.67	4.80±0.75	0.28
LDL-C(mmol/L)	2.54±0.30	2.56±0.41	2.63±0.54	2.81±0.65	0.45
HDL-C(mmol/L)	1.18±0.43	1.23±0.47	1.19±0.40	1.15±0.37	0.37
hs-CRP(mg/L)	1.20±0.43	1.25±0.46	1.23±0.50	1.30±0.42	0.51
ESR(mm/h)	12.20±2.06	15.15±2.79	18.91±3.16	23.91±4.66	0.00
BUN(mmol/L)	5.43±1.10	5.68±1.42	6.23±1.69	6.98±1.96	0.00
Scr(μmol/L)	68.05±5.37	66.04±7.23	66.46±5.64	71.02±6.40	0.98
ACR(mg/g)	11.19±2.22	17.87±3.63	67.81±7.42	574.25±91.34	0.00

表2 临床分期/尿白蛋白排泄情况对EGFR、Hcy水平的影响

指标	VEGF(ng/mL)	Hcy(μmol/L)	P
临床分期			
增殖型	123.90±55.35	11.64±1.37	0.74
非增殖型	126.68±58.85	12.08±1.51	0.68
尿蛋白排泄情况			
微量尿蛋白	133.62±50.52	11.30±0.54	0.60
大量尿蛋白	126.68±46.03	15.98±3.14	0.02

表3 T2DM患者继发视网膜病变/肾病与VEGF及Hcy水平相关性分析

指标	VEGF		Hcy	
	r	P	r	P
BUN	0.03	0.75	0.44	0.01
Scr	0.04	0.79	0.51	0.00
ACR	0.39	0.02	0.38	0.00

3 讨论

糖尿病视网膜病变/肾病均是T2DM患者常见微血管并发症, 且糖尿病视网膜病变往往早于糖尿病肾病, 糖尿病肾病患者合并视网膜病变比例超过70%; 目前认为两者存在一定共同病理学基础^[7]。既往研究显示糖尿病微血管并发症危险因素众多, 包括年龄、病程、种族、家族史、超重/肥胖及高血压等^[8]。本次研究结果中, 糖尿病肾病组年龄最高, 糖尿病肾病+视网膜病变组病程最长, 同时糖尿病肾病和糖尿病肾病+视网膜病变组BMI较糖尿病视网膜病变组更高。糖尿病病程已被证实是糖尿病微血管并发症发生重要危险因素, 随病程增加, 病情进展, 导致相关并发症发生风险升高, 提示早期诊断早期干预对于防治糖尿病微血管病变发展具有重要意义^[9]。

有研究显示^[10], 糖尿病微血管损伤进展可能与VEGF或Hcy有关。本次研究结果中, 单纯T2DM组及合并症组均较以往报道正常人群VEGF水平更高^[11], 同时单纯T2DM组较存在微血管病变组更低, 提示VEGF可能参与糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病发生发展过程中。已有研究证实^[12], VEGF可特异性刺激新生血管生长, 加快内皮细胞增生迁移进程, 进而导致血管通透性升高; 而在发生炎性增生或损伤时往往可见血清VEGF水平显著升高, 新生血管在其刺激下显著增生, 进而加速微血管并发症发生。

本次研究结果中, 糖尿病肾病组及糖尿病肾病+视网膜病变

组Hcy水平均较以往报道正常人群更高, 但单纯T2DM组及糖尿病视网膜病变组Hcy水平未见明显升高, 提示Hcy水平更可能参与到糖尿病肾病发生发展过程中。以往研究结果证实^[13], Hcy水平与糖尿病肾病发生风险独立相关; 其可通过直接细胞毒效应、氧化应激诱导及糖基化终产物合成等协同损伤血管内皮细胞; 同时Hcy还能够刺激微血管平滑肌细胞增殖, 导致血管硬化形成; 此外Hcy在影响凝血因子功能、诱导血小板聚集及血栓形成方面作用亦被证实; 上述作用均能够导致糖尿病肾病发生进展。

本次研究结果中, 不同临床分期亚组VEGF和Hcy水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),

与以往报道结果不一致; 相关研究显示^[14], 增殖型视网膜病变血清和眼房水中VEGF表达水平均显著高于非增殖型视网膜病变; 另有报道认为^[15], VEGF水平与糖尿病视网膜病变患者病情严重程度有关; 同时血浆Hcy水平随糖尿病视网膜病变进展持续升高, 且增殖型水平较非增殖型更高。笔者认为造成这一差异可能原因包括: 纳入样本量不同、检测方法不尽一致等有关。本次研究结果中, 不同尿白蛋白排泄情况亚组VEGF水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 大量蛋白尿组Hcy水平显著高于微量蛋白尿组($P<0.05$), 与以往报道结果相符, 提示血清Hcy水平随糖尿病肾病病情进展逐步升高, 能够在一定程度上反映病情进展阶段。此外相关性分析结果显示, T2DM继发视网膜病变/肾病患者VEGF与ACR水平呈正相关($P<0.05$); Hcy与BUN、Scr及ACR水平呈正相

关($P<0.05$),提示VEGF和Hcy水平与T2DM继发视网膜病变/肾病患者肾功能存在一定相关性;其中VEGF可能参与糖尿病肾病发生发展,但无法反映糖尿病肾病进展情况,而Hcy水平则与肾脏功能关系密切,进一步支持既往研究观点^[16]。

本研究亦存在一定不足:(1)纳入样本量较小,且属单中心回顾性报道,无法完全排除混杂因素影响;(2)对于VEGF和Hcy间是否存在协同作用仍需进一步探索。

综上所述,VEGF和Hcy均可能参与到T2DM患者继发视网膜病变/肾病发生发展过程中,同时血清Hcy用于糖尿病肾脏病变诊断及监测具有一定临床指导价值。

参考文献

- [1] 邵毅,周琼.糖尿病视网膜病变诊治规范-2018年美国眼科学会临床指南解读[J].眼科新进展,2019,39(6):501-506.
- [2] Li J, Niu X, Si Q, et al. Plasma periostin as a biomarker of osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes [J]. J Bone Miner Metab, 2021, 10(2).
- [3] Barrett E J, Liu Z, Khamaishi M, et al. Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(12): 4343-4410.
- [4] Celiker H, Erekel G, Turhan SA, et al. Early detection of neuropathy in patients with type 2 diabetes with or without microalbuminuria in the absence of peripheral neuropathy and retinopathy[J]. J Fr Ophthalmol, 2021, 26(2): 181-189.
- [5] Srinivasan S, Singh P, Kulothungan V, et al. Relationship between triglyceride glucose index, retinopathy and nephropathy in Type 2 diabetes[J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2020, 4(1): e00151
- [6] Dastgheib S A, Najafi F, Shajari A, et al. Association of plasminogen activator inhibitor-1 4G5G Polymorphism with risk of diabetic

- nephropathy and retinopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. J Diabetes Metab Disord, 2020, 19(2): 2005-2016.
- [7] Drinkwater J J, Peters K, Davis W A, et al. Assessment of biomarkers associated with rapid renal decline in the detection of retinopathy and its progression in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study Phase II [J]. J Diabetes Complications, 2021, 35(4): 107853.
- [8] Hammoudi J, Bouanani N E H, Chelqi E H, et al. Diabetic retinopathy in the Eastern Morocco: Different stage frequencies and associated risk factors [J]. Saudi J Biol Sci, 2021, 28(1): 775-784.
- [9] Yi Y, El Khoudary SR, Buchanich JM, et al. Association of age at diabetes complication diagnosis with age at natural menopause in women with type 1 diabetes: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study [J]. J Diabetes Complications, 2021, 35(3): 107832.
- [10] Wu H Q, Wei X, Yao J Y, et al. Association between retinopathy, nephropathy, and periodontitis in type 2 diabetic patients: A Meta-analysis [J]. Int J Ophthalmol, 2021, 18; 14(1): 141-147.
- [11] Li Y, Su X, Ye Q, et al. The predictive value of diabetic retinopathy on subsequent diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. Ren Fail, 2021, 43(1): 231-240.
- [12] Wu Z, Pan H, Liu D, et al. Variation of IgG N-linked glycosylation profile in diabetic retinopathy [J]. J Diabetes, 2021, 24(1): 2106-2114.
- [13] Yang J, Miao X, Yang F J, et al. Therapeutic potential of curcumin in diabetic retinopathy (Review) [J]. Int J Mol Med, 2021, 47(5): 75.
- [14] Uçgul Atilgan C, Atilgan KG, Kosekahya P, et al. Retinal Microcirculation Alterations in Microalbuminuric Diabetic Patients With and Without Retinopathy [J]. Semin Ophthalmol, 2021, 10(3): 1-7.
- [15] Tsujimoto T, Kajio H. Four-Year Screening Interval and Vision-Threatening Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients With Good Glycemic Control [J]. Mayo Clin Proc, 2021, 96(2): 322-331.
- [16] Jiang X, Zhang Q, Wang HB, et al. Associations of urinary, glomerular, and tubular markers with the development of diabetic kidney disease in type 2 diabetes patients [J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(1): e22191.

(收稿日期: 2022-07-26) (校对编辑: 谢婷婷)

(上接第53页)

表3 实验组中恶性心律失常组、心律失常组、无心律失常组DRs比较

组别	恶性心律失常组	心律失常组	无心律失常组
n	12	27	2
DR2%	4.8126±1.3584	6.9101±1.3125	7.2564±1.4321
DR4%	0.0491±0.0101	0.2825±0.1715	0.4869±0.2356
DR8%	0.0035±0.0012	0.0154±0.0011	0.2561±0.0074

注: 恶性心律失常组与心律失常组比较, $P<0.01$; 心律失常组与无心律失常组比较, $P<0.01$ 。

表4 DRs危险分层各组间心血管事件发生率比较

组别	n	心源性休克	急性心肌梗死	心脏骤停
低危组	13	0	2(15.3%)	0
中危组	17	3(17.6%) ^a	7(41.1%) ^a	1(5.8%) ^a
高危组	11	6(54.5%) ^{ab}	9(81.8%) ^{ab}	2(18.2%) ^{ab}

注: 与低危组比较, ^a $P<0.05$; 与中危组比较, ^b $P<0.05$ 。

3 讨论

自主神经调节对于机体内心肌细胞的电活动稳定性有重要意义,其中又包含迷走神经与交感神经。其中迷走神经能够对心脏进行抑制,而交感神经又能够对心脏进行刺激,上述两种神经基于两种不同的方向完成对心脏的调节,其中迷走神经对心率的调节更有优势。爆发性心肌炎常伴有严重的心血管系统损伤,进而并发不同程度的心力衰竭,这也是爆发性心肌炎患者死亡的主要原因之一。心力衰竭时心肌重构、心肌纤维化以及心肌扩张均会使得感受器的末端出现形变乃至损伤,进而患者的迷走神经与交感神经两者的传入冲动出现异常,迷走神经受抑制,其对交感神经的拮抗作用降低,此时心肌细胞的电活动稳定性将会衰减乃至消失。因而诸如“交感电风暴”等恶性症状此时极易发生,诱发出致命性心律失常,进而导致心源性猝死^[5]。

连续心率减速力(Heart Rate decelerationruns, DRs)是一种新型的针对自主神经张力的变化开展评估的方法,其指的是在Holter的记录内持续多次发现的心动周期(RR间期)逐跳延长现象,是一种在较短时期内的迷走神经对于窦性心律的负性频率调节。且不易受外界因素的影响,所得结果更加客观^[2]。

本研究结果显示,DR2、DR4、DR8等数值实验组患者均显

著低于对照组。此外,爆发性心肌炎患者低、中危组心源性休克、急性心肌缺血、心脏骤停的发生率显著低于高危组,表征患者出现心血管问题的概率随迷走神经调节功能的衰减而持续增加。同时,DR2、DR4、DR8的数值,恶性心律失常组患者相比于无心律失常组与心律失常组均显著降低,而心律失常组相对无心律失常组亦明显降低,提示患者迷走神经功能越低,心肌电活动越不稳定,越容易发生恶性心律失常。而心力衰竭分组中严重心衰组、轻度心衰组患者DR2、DR4、DR8显著低于无心衰组,轻度心衰组又较无心衰组低,说明迷走神经功能越低,患者心力衰竭的程度越高。以上结果说明,DRs能够完成对自主神经功能变化的定量分析,尤其是完成对迷走神经作用于心率调控中的作用进行合理性评估,完成对于高危猝死患者的筛选及预警。

但由于迷走神经调节心脏时会受到呼吸、药物等因素的影响,加上受样本量的限制,本研究存在一定的局限性,我们将在后续工作中继续探索研究。

参考文献

- [1] 郭继鸿.连续心率减速力测定[J/CD].心电图杂志(电子版),2012,1(1):1-14.
- [2] 刘衍泰,田立,郑明奇.心率减速力与连续心率减速力的新进展[J].实用心电学杂志,2015,24(4):287-292.
- [3] 杜国伟,黄佐贵,李厚英,等.心率减速力对扩张型心肌病心力衰竭患者的猝死预警研究[J].中国心血管病研究,2014,12(5):423-426.
- [4] 褚志祥,王猛,朱海燕.爆发性心肌炎的诊断进展[J].临床急诊杂志,2019,20(9):687-691.
- [5] 张小苏,苏永才,陈力行,等.以恶性心律失常为主要临床表现得登革热心肌炎1例病例报告[J].罕见疾病杂志,2021,28(2):6-8.
- [6] 郎玲,石亚君,陈韵岱.心率减速力及连续心率减速力的应用价值[J].中华保健医学杂志,2015,(75):418-420.
- [7] 宋明蓉,冷永群,卢佳佳,等.心率减速力及连续心率减速力对急性心肌梗死患者猝死的预测价值[J].实用心电学杂志,2015,23(3):190-193.
- [8] 师幸伟,杨波,谢刚,等.心率减速力对慢性心力衰竭失代偿期患者死亡风险的预警价值[J].中华心律失常学杂志,2016,20(3):216-219.
- [9] 林宝英,曾维佳,李贵,等.扩张型心肌病患者心率减速力、连续心率减速力、心率加速力及心率变异性与左室射血分数相关性分析[J].创伤与急诊电子杂志,2017,5(2):59-64.
- [10] 曾春芳,李巍景,李尊雄,等.心率减速力及连续心率减速力对急性心肌梗死猝死的预警价值及意义[J].中国医刊,2018,53(2):143-145.
- [11] 王美丽.心源性猝死与自主神经功能紊乱的关系[J].中国全科医学杂志,2013,16(24):2866-2867.

(收稿日期: 2022-10-01)

(校对编辑: 朱丹丹)