

糖尿病视网膜病变进展的影响因素

赵颖, 刘大川

引用: 赵颖, 刘大川. 糖尿病视网膜病变进展的影响因素. 国际眼科杂志, 2024, 24(6): 943-949.

作者单位: (100053) 中国北京市, 首都医科大学宣武医院眼科
作者简介: 赵颖, 在读博士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 刘大川, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向: 眼底病、眼外伤。ldc99@sina.com
收稿日期: 2023-11-24 修回日期: 2024-04-26

摘要

目的: 分析影响糖尿病视网膜病变(DR)进展的相关因素。
方法: 回顾性收集非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR)患者同时进行随访观察, 将队列中由NPDR进展为增殖期糖尿病视网膜病变(PDR)的患者共77例作为队列中的疾病进展组, 未进展为PDR的NPDR患者共115例作为队列中的观察组进行巢式病例对照研究, 比较NPDR与PDR两组一般资料及实验室指标; 以一般资料及实验室指标作为自变量, PDR作为结局变量, 对DR进展的影响因素进行回归分析; 最终对DR进展的影响因素进行诊断试验评价。

结果: PDR组较NPDR组年龄更小($P=0.001$)、糖尿病病程更长($P=0.01$)。实验室指标对比: PDR组中糖化血红蛋白(HbA1c) ($P=0.001$)、血尿素氮(BUN) ($P=0.003$)、血沉(ESR) ($P<0.001$)及同型半胱氨酸(HCY) ($P=0.001$)明显高于NPDR组, 平均红细胞血红蛋白(MCH) ($P=0.043$)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC) ($P=0.002$)明显低于NPDR组。影响DR进展的因素: HbA1c ($OR=1.587, P<0.001$), BUN ($OR=1.456, P=0.008$), MCH ($OR=0.540, P=0.038$), ESR ($OR=1.122, P=0.005$), HCY ($OR=1.838, P=0.002$)。采用ROC曲线分析确定DR进展影响因素的最佳诊断分界点: HbA1c为8.18%, BUN为5.46 mmol/L, ESR为8.93 mm/h, HCY为13.95 μ mol/L。

结论: HbA1c、BUN、MCH、ESR、HCY是DR进展的影响因素, 其中HbA1c、BUN、ESR、HCY是DR进展的危险因素, MCH是DR进展的保护因素。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 进展; 影响因素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.6.20

Factors influencing the progression of diabetes retinopathy

Zhao Ying, Liu Dachuan

Department of Ophthalmology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

Correspondence to: Liu Dachuan. Department of Ophthalmology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China. ldc99@sina.com

Received: 2023-11-24 Accepted: 2024-04-26

Abstract

• **AIM:** To analyze the related factors influencing the progression of diabetes retinopathy (DR).

• **METHODS:** This study retrospectively collected the patients with nonproliferative diabetes retinopathy (NPDR) and followed up at the same time. A total of 77 patients in the cohort who progressed from NPDR to proliferative diabetes retinopathy (PDR) were taken as the disease progression group, while 115 NPDR patients who did not progress to PDR were selected as the observation group for a nested case-control study, comparing the general information and laboratory indicators of NPDR and PDR groups, taking general data and laboratory indicators as independent variables and PDR as outcome variables; Finally, diagnostic tests were conducted to evaluate the independent influencing factors of DR progression.

• **RESULTS:** PDR group was younger than patients in the NPDR group ($P=0.001$), and the course of diabetes was longer ($P=0.01$); Glycated hemoglobin (HbA1c; $P=0.001$), blood urea nitrogen (BUN; $P=0.003$), erythrocyte sedimentation rate (ESR; $P<0.001$), and homocysteine (HCY; $P=0.001$) in the PDR group were significantly higher than those in the NPDR group, while mean red blood cell hemoglobin (MCH; $P=0.043$) and mean red blood cell hemoglobin concentration (MCHC; $P=0.002$) were significantly lower than those in the NPDR group. The independent influencing factors for screening DR progression include HbA1c ($OR=1.587, P<0.001$), BUN ($OR=1.456, P=0.008$), MCH ($OR=0.540, P=0.038$), ESR ($OR=1.122, P=0.005$), and HCY ($OR=1.838, P=0.002$). ROC curve was analyzed to determine the optimal diagnostic cut-off point for the influencing factors of DR progression: HbA1c: 8.18%; BUN: 5.46 mmol/L; ESR: 8.93 mm/h; HCY: 13.95 μ mol/L.

• **CONCLUSION:** Research has shown that HbA1c, BUN, MCH, ESR, and HCY are independent risk factors for DR progression. Among them, HbA1c, BUN, ESR, and HCY are independent risk factors for DR progression, while MCH is an independent protective factor for DR progression.

• **KEYWORDS:** diabetes retinopathy; progress; influencing factors

Citation: Zhao Y, Liu DC. Factors influencing the progression of diabetes retinopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(6): 943-949.

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetes retinopathy, DR)是劳动年龄人群不可逆视力障碍和失明的主要原因,早期具有相对发展缓慢和病理改变隐蔽的特点,病情进行性进展为增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetes retinopathy, PDR)或合并糖尿病性黄斑水肿(DME)后,对视力的损害是严重而不可逆的^[1]。有研究报道DR进展为PDR及合并DME的患病率分别为34.6%和10.2%,26%的PDR患者可在2 a内出现失明^[2],因此如何早期发现DR并且有效延缓DR的进展,最大限度阻止视功能进行性恶化尤为重要。我们在临床观察中发现有些非增殖期糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetes retinopathy, NPDR)患者病情相对稳定,但有些NPDR病情进展迅速,药物、眼底激光甚至玻璃体切除手术干预治疗都不能减缓DR的进展,最终导致视功能进行性恶化。影响DR发生及进展的因素繁多复杂,国外有文献报道DR的发生与糖尿病(DM)病程、血压、血糖水平、肾功能(尿微量白蛋白、血肌酐、肾小球滤过率)及血脂异常(高甘油三酯、高胆固醇及高密度脂蛋白)等因素有关^[3],它们可以单独作用也可以相互影响,也有文献报道DR进展还与血小板增多、贫血及炎症介质升高相关^[4],大多数研究报告集中在回顾性研究,对于前瞻性队列研究纵向观察DR的进展与哪些影响因素相关报道较少,有些研究发现DR的发生因素并不导致DR进展,有些因素被发现可能是DR的影响因素但不是独立的影响因素。因此明确DR进展的潜在影响因素并对危险因素加以控制,从而准确地预测并延缓DR的进展尤为重要。本研究主要通过回顾性收集NPDR患者同时进行前瞻性的观察,将队列中由NPDR进展为PDR的患者作为队列中的病例进展组,未进展为PDR的NPDR患者作为队列中的观察组进行双向性巢式病例对照研究,将NPDR与PDR两组指标(一般资料及实验室指标)进行比较,同时对DR进展的影响因素进行分析,最终对DR进展的影响因素进行诊断试验评价,确定最佳诊断分界点,更好地预判DR进展的风险,有效控制DR进展的影响因素,延缓DR向PDR方向发展。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 入组病例 双向性巢式病例对照研究。回顾性的从眼科数据库里纳入资料完整包括眼部检查(眼底照相、眼底荧光血管造影及光相干断层扫描)、实验室检查及一般资料完善的NPDR病例101例,观察5 a以上仍为NPDR病例81例,进展为PDR病例20例。新入组NPDR病例91例。将回顾性病例中观察5 a仍为NPDR病例81例与新入组NPDR病例91例共172例入组病例进行随访观察3 a,仍为NPDR病例115例,男68例,女47例,年龄 62.59 ± 3.56 岁,病程 12.75 ± 0.74 a;进展为PDR病例77例,男45例,女32例,年龄 56.29 ± 4.78 岁,病程 15.26 ± 1.03 a。入组病例构成见图1。受试者入组:机会入组。本研究已经通过医院伦理委员会审核,并且已经获得伦理批件{[2022]152号}。

1.1.2 样本量估算 根据预实验结果及相关因素代入样本量估算公式:相关危险因素 \times (系数)/发病率,观察相关危险因素共3个,预实验结果PDR发病率42.22%,代入样本量计算公式,同时考虑失访率为样本量的10%,得出本试验入组病例约187例。

1.1.3 纳入标准 (1)符合DR的诊断标准:NPDR的诊断标准:根据国际糖尿病视网膜病变分型分期标准^[5]:眼底表现:非增殖期(1-3期):1期:出血和微血管瘤;2期:1期合并渗出;3期:2期合并灰白色棉绒斑。PDR:具有下列两项中一项或两项:新生血管形成或玻璃体/视网膜积血。(2)根据国际临床DR疾病严重度量表^[6]:轻度NPDR:仅有微血管瘤;中度NPDR:不仅有微血管瘤,但程度重于轻度NPDR;重度NPDR:根据4-2-1原则中的任意一项(4个象限均有严重出血及微血管瘤、2个象限有明确静脉串珠样改变、1个象限有视网膜微循环异常IRMA)。DME诊断标准^[7]:后极部黄斑区中心凹处有明显的视网膜增厚或硬性渗出。(3)患者资料完整(包括眼底照相、荧光血管造影检查、OCT及实验室检查)。患者自愿参加研究、能够定期随访复诊,并签署知情同意书。

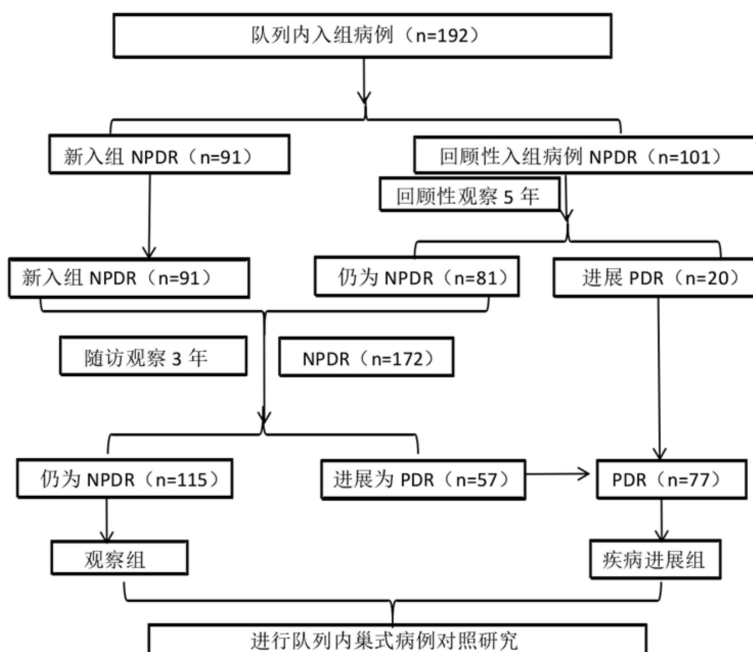


图1 入组病例构成图。

1.1.4 排除标准 (1)严重白内障、玻璃体积血等影响眼底观察的屈光间质混浊;(2)合并牵拉性视网膜脱离等需要通过玻璃体切除手术干预;(3)视网膜动静脉阻塞、黄斑病变造成黄斑水肿、视网膜脱离等影响视网膜功能的疾病;(4)青光眼及视神经炎等影响视神经的疾病。

1.2 方法

1.2.1 人口学信息及健康指标测量 基本信息:姓名、年龄、性别、职业、居住地、DM病程、吸烟、饮酒、糖尿病分型、家族遗传史、生育史、口服降糖药、胰岛素注射、全身疾病及是否用药、眼部疾病、是否进行眼科手术及激光治疗等情况。健康指标测量:身高、体质量、血压等进行测量,同时计算体质量指数[BMI=体质量(kg)/身高(m)²]。

1.2.2 实验室检查 生化指标:糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(HBG)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、血尿素(BUN)、血肌酐(Cr)、血尿酸(UA)、同型半胱氨酸(HCY)等。血常规:红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、平均红细胞血红蛋白(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、血小板计数(PLT)、血小板体积(MPV)、中性粒细胞(Neut)、淋巴细胞(Lymph)、中性粒细胞/淋巴细胞(NLR)等。凝血及炎症因子:凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化凝血酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、C反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)等。

1.2.3 眼科检查 眼科常规检查:基线视力、眼压、角膜、前房、瞳孔及晶状体等。彩色眼底照相采用尼德克AFC-330。眼底荧光血管造影检查采用海德堡HRA-OCT。光学相干断层扫描采用蔡司CIRRUS HD-OCT 5000。

1.2.4 随访 入组病例(包括数据库内已观察5 a以上的

NPDR患者及新入组的NPDR患者)每6 mo复查并记录数据,连续观察3 a。结局指标:PDR。

统计学分析:采用SPSS27.0统计学软件进行处理,计量资料符合正态分布及方差齐用 $\bar{x}\pm s$ 描述,采用独立样本*t*检验,不符合正态分布及方差齐性用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,采用两个独立样本的Mann-Whitney *U*检验;计数资料用例数(%)描述,采用卡方检验;应用Logistic回归分析相关危险因素;采用ROC曲线分析DR进展的最佳诊断界值。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NPDR组与PDR组进行资料比较

2.1.1 两组一般资料比较 两组入组病例一般资料进行对比,其中两组性别、身高、体质量、吸烟、饮酒、规律应用胰岛素、脑梗死、冠心病及糖尿病肾病对比,差异无统计学意义(均*P*>0.05);PDR组年龄较NPDR组更小,DM病程较NPDR组更长(均*P*<0.05);PDR组BMI、收缩压及舒张压较NPDR组更高(均*P*<0.05);NPDR组有高血压病史占32.2%,PDR组中占61.0%(*P*=0.029),NPDR组有高血脂病史占38.3%,PDR组中占58.4%(*P*=0.013);NPDR组有白内障手术史占18.3%,PDR组中占41.6%(*P*=0.004),NPDR组有玻璃体腔注药手术史占24.3%,PDR组中占44.2%(*P*<0.001),NPDR组有眼底激光手术史占41.7%,PDR组中占85.7%(*P*<0.001);NPDR组合并DME占26.1%,PDR组合并DMR占87.0%(*P*<0.001),见表1。

2.1.2 两组实验室指标比较 NPDR组与PDR组实验室指标中HbA1c、BUN、MCH、MCHC、ESR、HCY比较,差异有统计学意义(均*P*<0.05),其余实验室指标两组比较差异无统计学意义(均*P*>0.05),见表2。

表1 两组一般资料对比

一般资料	NPDR组(<i>n</i> =115)	PDR组(<i>n</i> =77)	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	62.59±3.56	56.29±4.78	0.001
性别(女/男,例)	49/66	20/57	0.445
DM病程($\bar{x}\pm s$,a)	12.75±0.74	15.26±1.03	0.01
身高[$M(P_{25}, P_{75})$,cm]	166.00(160.00,171.50)	170.00(160.00,174.00)	0.098
体质量[$M(P_{25}, P_{75})$,kg]	68.00(62.00,79.50)	71.00(60.00,77.50)	0.786
BMI[$M(P_{25}, P_{75})$,kg/m ²]	24.36(22.71,26.85)	26.33(23.58,28.04)	0.025
收缩压[$M(P_{25}, P_{75})$,mmHg]	131(120,139)	151(140,156)	0.001
舒张压[$M(P_{25}, P_{75})$,mmHg]	80(78,85)	91(80,98)	0.001
吸烟(无/有,例)	80/35	66/11	0.887
饮酒(无/有,例)	88/27	71/6	0.767
规律应用胰岛素(无/有,例)	47/68	33/44	0.456
脑梗死(无/有,例)	97/18	64/13	0.998
冠心病(无/有,例)	92/23	65/12	0.234
高血压(无/有,例)	78/37	30/47	0.029
高血脂(无/有,例)	71/44	32/45	0.013
糖尿病肾病(无/有,例)	108/7	69/8	0.455
白内障手术(无/有,例)	94/21	45/32	0.004
玻璃体腔注药术(无/有,例)	87/28	43/34	<0.001
眼底激光手术(无/有,例)	67/48	11/66	<0.001
合并DME(无/有,例)	85/30	10/67	<0.001

2.2 Logistic 回归分析 DR 进展的影响因素

2.2.1 单因素分析 将基本资料:性别、年龄、身高、体重、BMI、DM 病程、收缩压及舒张压、吸烟饮酒史、高血压、高血脂、脑梗死、冠心病、糖尿病肾病家族史、糖尿病用药、胰岛素注射史、是否行白内障手术、玻璃体注药及眼底激光手术史代入 Logistic 回归方程,结果显示:年龄、高血压史及高血脂史是 DR 进展的影响因素(均 $P < 0.05$)。将实验室指标分别代入 Logistic 回归方程,结果显示:HbA1c、BUN、MCH、ESR、HCY 是 DR 进展的影响因素(均 $P < 0.05$),见表 3。

2.2.2 多因素分析 将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量(年龄、高血压史、高血脂史、HbA1c、BUN、MCH、ESR、HCY)作为自变量一同代入 Logistic 回归方程进行 Forward LR 前进

法筛选最终 DR 进展的影响因素。结果显示,DR 进展的影响因素有:HbA1c ($OR = 1.587, P < 0.001$), BUN ($OR = 1.456, P = 0.008$), MCH ($OR = 0.540, P = 0.038$), ESR ($OR = 1.122, P = 0.005$), HCY ($OR = 1.838, P = 0.002$), 见表 4。HbA1c、BUN、ESR、HCY 是 DR 进展的危险因素,MCH 是 DR 进展的保护因素。

2.3 诊断试验评价 采用 ROC 曲线分析对 DR 进展的影响因素进行诊断试验评价,确定最佳诊断分界点。HbA1c 的最佳诊断分界点为 8.18% (敏感度 86.7%, 特异度 79.2%); BUN 最佳诊断分界点为 5.46 mmol/L (敏感度 88.9%, 特异度 75.3%); ESR 最佳诊断分界点为 8.93 mm/h (敏感度 80.6%, 特异度 78.7%); HCY 最佳诊断分界点为 13.95 $\mu\text{mol/L}$ (敏感度 85.6%, 特异度 79.7%), 见表 5。

表 2 两组实验室指标对比

实验指标	NPDR 组 ($n = 115$)	PDR 组 ($n = 77$)	$M(P_{25}, P_{75})$
HbA1c (%)	7.15(6.53, 8.55)	8.95(7.43, 10.44)	0.001
BUN (mmol/L)	5.85(4.60, 7.31)	7.25(5.92, 8.07)	0.003
MCH (pg)	30.45(29.60, 31.68)	30.05(28.90, 31.00)	0.043
MCHC (%)	339.00(335.25, 348.00)	329.50(324.00, 340.75)	0.002
ESR (mm/h)	8.00(6.46, 12.75)	11.62(9.00, 14.75)	<0.001
HCY ($\mu\text{mol/L}$)	11.90(9.00, 13.94)	14.74(8.17, 17.78)	0.001
HbG (mmol/L)	7.26(5.71, 9.64)	7.88(6.38, 10.59)	0.532
TG (mmol/L)	1.56(1.14, 2.04)	1.57(1.12, 2.35)	0.565
TC (mmol/L)	4.22(3.47, 4.99)	4.33(3.52, 5.65)	0.567
LDL (mmol/L)	2.45(1.89, 4.11)	2.50(1.89, 3.54)	0.813
HDL (mmol/L)	1.15(0.92, 1.43)	1.28(0.89, 1.53)	0.648
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	57.00(48.00, 74.00)	116.00(86.25, 138.00)	0.657
UA ($\mu\text{mol/L}$)	348.00(287.00, 430.25)	358.58(285.00, 412.00)	0.567
RBC ($\times 10^{12}/L$)	4.52(4.16, 5.10)	4.55(4.11, 5.21)	0.678
Hb (g/L)	133.35(124.00, 149.00)	144.00(124.75, 149.75)	0.423
PLT ($\times 10^9/L$)	215.45(187.25, 251.75)	216.50(175.75, 254.75)	0.789
MPV (fl)	9.67(9.60, 11.00)	9.89(9.73, 11.12)	0.825
Neut ($\times 10^9/L$)	3.98(3.32, 4.99)	4.16(3.35, 5.12)	0.745
Lymph ($\times 10^9/L$)	1.78(1.39, 2.25)	1.67(1.31, 1.96)	0.387
NLR	2.17(1.67, 2.98)	2.36(1.75, 3.34)	0.555
PT (s)	12.56(12.00, 13.20)	12.48(11.90, 13.90)	0.564
TT (s)	16.11(15.36, 16.98)	16.80(15.15, 16.78)	0.398
APTT (s)	35.25(32.30, 38.11)	36.78(32.28, 38.39)	0.566
FIB (g/L)	3.70(3.09, 4.26)	3.76(3.30, 4.25)	0.452
CRP (mg/L)	3.00(2.00, 4.34)	4.00(2.00, 5.75)	0.332

表 3 DR 进展的单因素分析

指标	OR	95%CI	P	β	SE	Wald
年龄	0.954	0.929-0.979	0.001	-0.473	0.013	12.501
高血压史	1.529	1.298-1.939	0.030	0.636	0.293	4.726
高血脂史	1.457	1.244-1.853	0.014	0.784	0.319	6.037
HbA1c	1.792	1.457-2.206	<0.001	0.584	0.106	30.408
BUN	1.470	1.078-1.675	0.007	0.068	0.040	2.945
MCH	0.671	0.594-0.757	0.020	-0.400	0.062	12.036
ESR	1.082	1.045-1.121	<0.001	0.079	0.018	9.460
HCY	1.085	1.029-1.144	0.002	0.082	0.027	9.186

表 4 筛选 DR 进展的多因素分析

指标	OR	95%CI	P	β	SE	Wald
HbA1c	1.587	1.207-2.087	<0.001	0.819	0.153	28.488
HbA1c-1	1 reference	-	0.005	-	-	-
HbA1c-2	24.301	2.431-36.682	0.015	1.450	0.588	6.093
HbA1c-3	44.301	13.431-54.682	<0.001	2.554	0.613	17.366
HbA1c-4	28.367	4.431-40.682	0.016	3.426	0.859	15.902
BUN	1.456	1.083-2.957	0.008	0.072	0.050	2.849
MCH	0.540	0.256-1.611	0.038	-0.304	0.071	18.215
ESR	1.122	1.035-1.346	0.005	0.085	0.026	10.744
HCY	1.838	1.054-3.203	0.002	0.113	0.040	7.990

注:HbA1c 分层: $\leq 7.10\%$, $7.11\% - 8.70\%$, $8.71\% - 10.60\%$, $> 10.60\%$, 以 $\leq 7.10\%$ 为标准进行对比。HbA1c-1: $\leq 7.1\%$; HbA1c-2: $7.11\% - 8.70\%$; HbA1c-3: $8.71\% - 10.60\%$; HbA1c-4: $> 10.60\%$ 。

表 5 DR 进展影响因素的诊断试验评价

指标	AUC	95%CI	P	敏感度(%)	特异度(%)	Cutoff 值
HbA1c(%)	0.925	0.853-0.998	<0.001	86.7	79.2	8.18
BUN(mmol/L)	0.879	0.812-0.923	<0.001	88.9	75.3	5.46
ESR(mm/h)	0.801	0.762-0.864	<0.001	80.6	78.7	8.93
HCY($\mu\text{mol/L}$)	0.821	0.787-0.887	<0.001	85.6	79.7	13.95

3 讨论

DR 具有高发病率、高致盲率、高复发率的特点,进展为 PDR 对视功能的损害严重,了解 DR 进展的影响因素并加以控制,有效延缓 DR 进展尤为重要。国际上很多公认的 DR 危险因素包括年龄、DM 病程、血压、血糖、血脂代谢及肾功能异常等^[8],通过我们的研究发现 HbA1c、BUN、MCH、ESR、HCY 是 DR 的影响因素,其中 HbA1c、BUN、ESR、HCY 是 DR 进展的危险因素,MCH 是 DR 进展的保护因素,与国际上的研究有相似也有不同。为了进一步量化影响因素与 DR 的关系,我们对影响因素进行了诊断试验评价明确最佳诊断分界点,为更好地把控 DR 进展风险起到临床指导作用。

本研究首先将 NPDR 与 PDR 两组指标(一般资料及实验室指标)进行比较,发现 PDR 组年龄较 NPDR 组小,虽然多因素分析中年龄并不是 DR 进展的影响因素,但足以说明 PDR 与 NPDR 两组年龄差异有统计学意义,PDR 组年龄更小,这与国外一项近 10 a 的纵向队列研究所得结果相似,研究中得出随着 DR 年龄增长,进展为 PDR 风险降低,年龄越小,DR 进展为 PDR 越快,病情变化越快,治疗更加棘手^[9]。研究结果还发现,PDR 组行白内障手术、玻璃体腔注药手术及眼底激光治疗占比高于 NPDR 组,合并 DME 占比高于 NPDR 组,国外已有报道白内障术中超声能量的变化会造成应激反应,术中及术后玻璃体前移对视网膜牵引会导致血-视网膜屏障破坏,术后炎症可使血管通透性增加,导致术后持续黄斑水肿,视网膜出血、渗出加重,促进 DR 进展及 DME 的迁延不愈^[10],还有报道白内障手术可增加 DR 患者眼内炎性细胞因子和 VEGF 水平,增加持续性顽固性 DME 的发生风险,同时白内障手术增加前后房沟通,有增加虹膜新生血管发生的风险^[11]。因此,临床上对于 DR 患者行白内障手术前要慎重评估,确保 DR 患者视网膜缺血缺氧状态明显改善后才可考虑行白内障手术,术中建议联合抗 VEGF 药物玻璃体腔

注射预防术后持续、顽固的黄斑水肿^[12]。我们研究发现两组实验室指标 HbA1c、BUN、MCH、MCHC、ESR、HCY 比较,PDR 组 HbA1c、BUN、ESR、HCY 数值高于 NPDR 组,MCH 及 MCHC 数值低于 NPDR 组,PDR 组 HbA1c 数值增高与韩国的一项回顾性研究结果相似,此研究比较了无 DR、DR 及 PDR 三组空腹血糖、HbA1c、尿蛋白,结果显示三组 HbA1c 比较差异有统计学意义,随着 DR 进展为 PDR,HbA1c 数值由 $7.4\% \pm 1.7\%$ 上升到 $8.3\% \pm 2.1\%$,HbA1c 数值升高,说明近期血糖控制不佳,视网膜处于缺氧状态,血管通透性增加^[13]。对 DR 进展的多因素分析中同样发现 HbA1c 的 OR 值 > 1 ,说明 DR 进展的风险随着 HbA1c 数值的增加而增加,HbA1c 是 DR 进展的危险因素,对 DR 的进展具有良好的预测价值。国外很多研究证实血糖是 DR 发生及进展的危险因素,其中 HbA1c 作为衡量近期血糖控制是否良好的重要指标,对于 DR 进展的影响非常重要,HbA1c 水平升高时,氧不能在组织中扩散,使毛细血管扩张、渗漏加重,视网膜处于缺氧状态,会加重 DR 进展^[14]。本研究把 HbA1c 进行分层分析:分为 $\leq 7.10\%$ 、 $7.11\% - 8.70\%$ 、 $8.71\% - 10.60\%$ 、 $> 10.60\%$ 四层,以 $\leq 7.10\%$ 为标准进行比较,各层 HbA1c 在多变量 Logistic 回归分析中均有统计学意义,即 HbA1c 是 DR 进展的影响因素,结果显示 HbA1c 在 $8.71\% - 10.60\%$ 范围内 OR 值最大,说明 HbA1c 在这个范围内,DR 进展的风险更大,国外一项回顾性研究结果同样显示 HbA1c 水平在一定范围内可导致 DR 的进展率增加,他们的研究发现 HbA1c $< 5.2\%$ 和 $> 6.4\%$ 患者的 DR 进展率分别为 8% 、 25% ^[15],可见临床上应该重视高血糖对 DR 患者微血管的破坏,特别是 HbA1c 的数值要严格控制,尽量降低 HbA1c 并将其控制在一定范围内,有效改善氧在组织中的扩散,减少毛细血管扩张、渗漏,改善视网膜缺血缺氧状态,控制及延缓 DR 的进展。

国外已有文献报道,肾功能下降是 DR 进展和恶化的

危险因素,DR和糖尿病肾病同为糖尿病微血管并发症,二者相互作用最终加速微血管的破坏及微循环异常,最终促进DR进展^[14]。在一项单中心研究DR进展与2型糖尿病患者肾功能下降之间关系的文章中提到,PDR组的UA明显高于NPDR组,肾小球滤过率明显低于NPDR组,UA及肾小球滤过率是DR发生与进展的危险因素,研究中显示UA每增加1 μmol/L,DR进展风险增加2.20倍^[16]。本研究并没有发现UA在NPDR与PDR两组之间有差别,但是发现PDR组BUN指标高于NPDR组,并且多因素分析得出BUN是DR进展的危险因素,其OR值为1.456,说明血BUN指标升高会加速DR的进展。BUN、Cr、UA及肾小球滤过率是代表肾功能的重要指标,这些指标的异常都表明肾功能受到损害,对DR患者肾功能指标的密切关注,提早发现DR微血管损害,对于预防及延缓DR进展至关重要。

血红蛋白(Hb)作为衡量红细胞携氧能力的重要指标,其水平的下降与DR严重程度及视网膜缺血进展明确相关^[17]。研究发现Hb每增加1个等级,DR进展风险降低22%,提高Hb水平可能降低DR进展风险^[18],机制可能与低Hb水平通过减低剪切应力作用于内皮细胞和周细胞,影响视网膜微血管活性及功能,造成血管通透性改变,促进DR的进展^[19]。本研究并没有发现两组Hb差异有统计学意义,但是PDR组MCHC及MCH指标低于NPDR组,同时多因素分析证实MCH是DR进展的影响因素,MCH及MCHC代表血液中所含Hb含量及浓度,是衡量红细胞携氧能力的指标,MCH的OR值<1,说明随着MCH含量降低,DR进展风险增加。一项回顾性研究证实贫血患者中Hb及MCH明显下降,研究发现贫血会加重DR的发生及进展,同时会降低肾小球滤过率,加速糖尿病肾病的进展,造成视功能及肾功能进行性恶化^[20],可见对Hb及MCH等血常规指标监测,了解DR患者血中氧合指标的异常可以尽早预判DR的严重程度及进展。

高HCY是蛋氨酸代谢的中间产物,高HCY水平参与DR微血管破坏的过程,是促使DR进展的危险因素之一,本研究也发现PDR组HCY指标明显升高,Logistic回归分析也得出HCY的OR值>1,是DR进展的危险因素,随着HCY指标的升高,DR进展风险明显增加。其参与DR微血管破坏的机制一方面与增加机体中自由基活性、激活炎症反应,进一步损伤内皮细胞,加重微血管病变有关^[21],另一方面其加速血小板诱导的血管内皮平滑肌增生过程,诱导CRP水平下降,打破凝血与抗凝两者的平衡状态,扰乱体内脂代谢过程,这些机制联合作用最终直接损害微血管、造成血管通透性增加,加重DR的微血管破坏,促进DR进展^[22],有研究表明HCY和纤维蛋白原(Fbg)对微血管病变的发生、发展过程起到相互促进作用,最终破坏血管内皮细胞,造成血栓和微血管病变之间的恶性循环,加速DR的进展^[23],临床上要关注HCY指标的异常并将HCY数值控制在安全范围内对于延缓DR进展至关重要。本研究结果还发现PDR组中ESR指标高于NPDR组,差异有统计学意义,同时进行影响因素分析得出ESR是DR进展的危险因素,其OR值>1,随着ESR水平升高,DR进展风险增加。近年来国外有不少文献报道DR进展与炎

症因子相关,糖尿病微血管病变是一种进展性慢性血管炎性病变,其中NLR是一个很有价值的系统性慢性炎症指标,其指标水平升高在DR的进展中起重要作用^[24]。在一项多中心、回顾性横断面研究中发现,PDR患者CRP数值明显升高,CRP是体内低水平炎症的敏感标志物,其升高是DR的危险因素^[25]。但是本研究结果并没有发现两组CRP水平的差异,而是发现同样反映炎症水平升高的ESR指标异常,机制可能是炎症造成血管内皮细胞损伤,加重血管内皮功能障碍,引起广泛微血管病变,加速DR进展^[26-27],因此有效控制NLR、CRP、ESR等炎症因子可以延缓DR的微血管破坏及DR的进展。

我们同时还对DR进展的影响因素进行诊断试验评价,确定DR进展影响因素的最佳诊断分界点,进一步明确影响因素与DR进展风险的定量关系,为更好地把控DR进展的风险起到临床指导作用。研究结果显示,HbA1c、BUN、ESR、HCY的诊断分界点分别为8.18%、5.46 mmol/L、8.93 mm/h及13.95 μmol/L,通过最佳诊断分界点的确定,可以有效把控和预测DR的进展,临床上通过定量监测以上4个DR进展的危险因素,将HbA1c、BUN、ESR及HCY控制在有效范围内,可以更好地把控DR的进展,对DR的进展具有一定的风险预测价值,进一步还需要扩大样本量并且延长前瞻性观察时间,纵向了解DR进展的影响因素与时间的相关性,建立更加完善的预测模型进一步得到可靠且诊断意义较大的研究结果,为预防及控制DR进展起到临床指导意义。

尽管DR进展的影响因素较为复杂,但我们的研究确定了HbA1c、BUN、MCH、ESR及HCY是DR进展的影响因素,并且确定了这些影响因素的最佳诊断分界点,在临床工作中应关注以上指标的变化,积极控制患者的血糖、监测肾功能、重视炎症因素,更好地预防及控制DR进展。当然,我们的研究样本量还是不够充足,随访观察时间还是较短,进一步还需要继续扩大样本量、延长纵向队列观察的时间,建立更有临床诊断意义的预测模型来预测DR的进展。

参考文献

- [1] Thomas RL, Halim S, Gurudas S, et al. IDF Diabetes Atlas: a review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019,157:107840.
- [2] Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care*, 2016,39(9):1643-1649.
- [3] Bressler SB, Beaulieu WT, Glassman AR, et al. Factors associated with worsening proliferative diabetic retinopathy in eyes treated with panretinal photocoagulation or ranibizumab. *Ophthalmology*, 2017,124(4):431-439.
- [4] Viigimaa M, Sachimidis A, Toumpourleka M, et al. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020,18(2):110-116.
- [5] Yang Z, Tan TE, Shao Y, et al. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022,13:1079217.
- [6] Azad R, Sinha S, Nishant P. Asymmetric diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*, 2021,69(11):3026-3034.

- [7] Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye(Lond)*, 2020,34(Suppl1):1-51.
- [8] Adomako E, Moe OW. Uric acid and urate in urolithiasis; the innocent bystander, instigator, and perpetrator. *Semin Nephrol*, 2020,40(6):564-573.
- [9] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European society of retina specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*, 2017, 237(4):185-222.
- [10] Ono R, Kakehashi A, Yamagami H, et al. Prospective assessment of proliferative diabetic retinopathy with observations of posterior vitreous detachment. *Int Ophthalmol*, 2005,26(1):15-19.
- [11] Wu L, Chen ZS, DuL. Efficacy and safety of phacoemulsification cataract surgery with prophylactic vitreous injection of bevacizumab in the treatment of retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*, 2022,11(4):1421-1430.
- [12] Zhao LQ, Cheng JW. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of intravitreal anti-VEGF agent treatment immediately after cataract surgery for patients with diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*, 2019,2019:2648267.
- [13] Yue S, Zhang JH, Wu JY, et al. Use of the monocyte-to-lymphocyte ratio to predict diabetic retinopathy. *Int J Environ Res Public Health*, 2015,12(8):10009-10019.
- [14] Kim HU, Park SP, Kim YK. Long-term HbA1c variability and the development and progression of diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes. *Sci Rep*, 2021,11:4731.
- [15] Hu YN, Chan ZL, Li CX, et al. Higher serum uric acid levels are associated with an increased risk of vision-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(4):23.
- [16] Katsiki N, Dimitriadis GD, Mikhailidis DP. Serum uric acid and diabetes: from pathophysiology to cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*, 2021,27(16):1941-1951.
- [17] Alattas K, Alsulami DW, Alem RH, et al. Relation between lipid profile, blood pressure and retinopathy in diabetic patients in King Abdulaziz University hospital: a retrospective record review study. *Int J Retina Vitreous*, 2022,8(1):20.
- [18] Li YF, Yu YX, VanderBeek BL. Anaemia and the risk of progression from non-proliferative diabetic retinopathy to vision threatening diabetic retinopathy. *Eye*, 2020,34(5):934-941.
- [19] Yin L, Zhang DL, Ren Q, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: a community based cross-sectional study. *Medicine*, 2020,99(9):e19236.
- [20] Afroz A, Zhang W, Wei Loh AJ, et al. Macro- and micro-vascular complications and their determinants among people with type 2 diabetes in Bangladesh. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(5):2939-2946.
- [21] Xie LJ, Shao XQ, Yu YF, et al. Anemia is a risk factor for rapid eGFR decline in type 2 diabetes. *Front Endocrinol*, 2023, 23(14):1052227.
- [22] Luo WM, Zhang ZP, Zhang W, et al. The association of homocysteine and diabetic retinopathy in homocysteine cycle in Chinese patients with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:883845.
- [23] Lei X, Zeng G, Zhang Y, et al. Association between homocysteine level and the risk of diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*, 2018,10:61.
- [24] Li J, Zhang H, Shi M, et al. Homocysteine is linked to macular edema in type 2 diabetes. *Curr Eye Res*, 2014,39(7):730-735.
- [25] Nalini M, Raghavulu BV, Annapurna A, et al. Correlation of various serum biomarkers with the severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Syndr*, 2017,11(Suppl 1):S451-S454.
- [26] Liu J, Liu ZQ. Muscle insulin resistance and the inflamed microvasculature: fire from within. *Int J Mol Sci*, 2019,20(3):562.
- [27] Cunha-Vaz J, Mendes L. Characterization of risk profiles for diabetic retinopathy progression. *J Pers Med*, 2021,11(8):826.