

2 型 DR 患者同型半胱氨酸和胱抑素 C 水平的变化及相关性研究

陈永生

作者单位: (276003) 中国山东省临沂市人民医院眼科
作者简介: 陈永生, 男, 毕业于山东医科大学, 副主任技师, 研究方向: 生物化学、分子生物学。
通讯作者: 陈永生. sd_yongsheng@sohu.com
收稿日期: 2010-08-31 修回日期: 2010-10-12

Contents changes and correlations between Hcy and Cystatin C in patients with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus

Yong-Sheng Chen

Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, Linyi 276003, Shandong Province, China

Correspondence to: Yong-Sheng Chen. Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, Linyi 276003, Shandong Province, China. sd_yongsheng@sohu.com
Received: 2010-08-31 Accepted: 2010-10-12

Abstract

• **AIM:** To investigate the changes of homocysteine (Hcy), cystatin C and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with type 2 diabetic retinopathy (DR) and determine if any correlations exist among these factors.

• **METHODS:** Patients with type 2 diabetes mellitus (DM) without DR group included 45 individuals. Type 2 DM with nonproliferative DR group consisted of 42 patients and type 2 DM with proliferative DR group was composed of 46 patients. The control group comprised 40 healthy human beings. ELISA was utilized to assay the contents of Hcy and cystatin C while hs-CRP was detected by immune turbidimetry. Linear correlation analysis was used in bivariate correlation analysis.

• **RESULTS:** The contents of Hcy, cystatin C and hs-CRP of patients from the 3 groups were significantly higher than of those from the control group ($P < 0.01$). There were significant differences among all the groups ($P < 0.01$). And the contents of the three factors increased significantly with the severity of disease ($P < 0.01$). Hcy and cystatin C contents showed an increasing trend, and positive correlation between the two factors was observed (patients with type 2 DM without DR group: $r = 0.675$; type 2 DM with nonproliferative DR group: $r = 0.823$; type 2 DM with proliferative DR group: $r = 0.756, P < 0.01$).

• **CONCLUSION:** The blood plasma contents of Hcy, cystatin C and hs-CRP in patients with type 2 DR are far higher than control, which suggests that detecting of the

three factors possesses clinical significance for early diagnosis and therapy in type 2 DR. Associated assay may contribute to speculate the disease severity and therefore get an all-around judgment. Our study provides theoretical basis to the clinical intervention of blood Hcy, cystatin C.

• **KEYWORDS:** Hcy; Cystatin C; hs-CRP; ELISA; immune turbidimetry; type 2 diabetic retinopathy

Chen YS. Contents changes and correlations between Hcy and Cystatin C in patients with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010; 10 (11): 2107-2110

摘要

目的: 探讨同型半胱氨酸 (Hcy) 与胱抑素 C (Cystatin C) 及超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 在 2 型糖尿病视网膜病变 (DR) 发病机制中的改变及其相关性。

方法: 选择经诊断为 2 型糖尿病患者无视网膜病变组 45 例; 背景期 DR 组 42 例; 增殖期 DR 组 46 例。同时选择 40 例健康正常人做对照组。Hcy, CysC 采用酶联免疫分析法, hs-CRP 采用颗粒增强免疫比浊法进行检测。双变量相关分析采用直线相关分析。

结果: 患者各组胱抑素 C 及同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白含量明显高于对照组 $P < 0.01$, 组间有非常显著差异 $P < 0.01$, 且随着病程的进展升高明显 $P < 0.01$ 。Hcy 与 Cystatin C 水平均有一定增长趋势, 且两指标呈正相关 (无视网膜病变组 $r = 0.675$, 背景期 DR 组 $r = 0.823$, 增殖期 DR 组 $r = 0.756, P < 0.01$)。

结论: 2 型糖尿病视网膜病变患者血浆胱抑素 C、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白含量远高于正常对照, 表明检测各指标在 2 型糖尿病视网膜病变的早期诊断、治疗等方面有很重要的临床意义, 联合检测可推断糖尿病视网膜病变的进程, 更全面的评价早期糖尿病视网膜病变, 为临床早期干预血同型半胱氨酸及胱抑素 C 等提供理论基础。

关键词: 同型半胱氨酸; 胱抑素 C; 超敏 C 反应蛋白; 酶联免疫分析法; 免疫比浊法; 2 型糖尿病视网膜病变

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.11.021

陈永生. 2 型 DR 患者同型半胱氨酸和胱抑素 C 水平的变化及相关性研究. 国际眼科杂志 2010; 10(11): 2107-2110

0 引言

糖尿病视网膜病 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病最常见的微血管并发症之一, 是造成糖尿病患者失明的主要原因。其发生机制尚不完全清楚, 一般认为是由于视网膜微血管系统受损所致。近年来, 研究发现多种因素参与

表1 各组 Hcy 与 Cystatin C 及 hs-CRP、血糖的结果比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	FPG (mmol/L)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	CYS C (mg/L)	hs-CRP (mg/L)
无视网膜病变组	45	7.78 \pm 1.67 ^b	8.35 \pm 6.02 ^b	0.88 \pm 0.67 ^b	6.64 \pm 0.41 ^b
背景期 DR 组	42	9.30 \pm 4.86 ^b	9.23 \pm 5.12 ^b	1.30 \pm 0.86 ^b	10.82 \pm 2.41 ^b
增殖期 DR 组	46	10.31 \pm 5.86 ^b	10.97 \pm 7.45 ^b	3.31 \pm 1.86 ^b	12.08 \pm 2.16 ^b
正常对照组	40	4.87 \pm 0.63	7.85 \pm 1.86	0.75 \pm 0.16	5.65 \pm 0.43

^b $P < 0.01$ vs 对照组。

了2型糖尿病及其并发症的发生发展。我们选择同型半胱氨酸(Hcy)与血清胱抑素C(Cystatin C)及超敏C反应蛋白(hs-CRP)的浓度变化作为指标,旨在探讨2型糖尿病合并视网膜病变患者各指标的变化与微血管病变的关系及其在视网膜病变发病机制中的重要作用。

1 对象和方法

1.1 对象 2009-03/2009-11 健康体检者为正常对照组,共40例,男20例,女20例,年龄 59.25 ± 6.5 岁,无糖尿病、高血压及其他慢性病史。血糖、尿糖正常,双眼散瞳检查眼底正常。糖尿病组为同期本院内分泌科的2型糖尿病住院患者,符合1998年WHO诊断标准,共133例,男69例,女64例。DR诊断按全国眼底病协作组制定的糖尿病视网膜病变诊断标准,根据直接眼底镜检查将患者分为3组:(1)无视网膜病变组(Non-DR, NDR)45例,男22例,女23例,年龄 64.5 ± 6.9 岁,病程6mo~5a。(2)背景期DR组(Background-DR, BDR)42例,男22例,女20例,年龄 65.3 ± 5.4 岁,病程3~15a。(3)增殖期DR组(Proliferative-DR, PDR)46例,男25例,女21例,年龄 68.6 ± 5.8 岁,病程5~20a。

1.2 方法 受试者禁食8~12h后,晨起抽取空腹肘正中静脉抗凝血5mL,一部分血直接送检测空腹血糖(FPG),一部分血放入常规试管离心,取血清置于-20℃冰箱保存,待测Hcy与Cystatin C及hs-CRP浓度。空腹血糖(FPG)测定采用葡萄糖氧化酶法;hs-CRP采用免疫比浊法,Hcy与Cystatin C:试剂盒均为美国IND公司提供,方法为酶联免疫吸附法(ELISA),仪器为美国德灵BEP2000全自动酶标仪,严格按照试剂盒说明书的要求步骤进行操作。

统计学分析:计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用SPSS 11.0统计软件包,采用 t 检验及直线相关分析, $P < 0.05$ 有显著差异。

2 结果

2型糖尿病视网膜病变组与正常对照组血浆Hcy与Cystatin C及hs-CRP含量明显高于正常对照组($P < 0.01$,表1)。2型糖尿病视网膜病变各组随着血糖的升高与病程呈正相关,DR各组间比较随着DM病程的延长及视网膜受损程度,Hcy与Cystatin C两指标呈正相关(无视网膜病变组 $r = 0.675$,背景期DR组 $r = 0.823$,增殖期DR组 $r = 0.756$, $P < 0.01$)。糖尿病伴有并发症患者随着病程的延长Hcy与Cystatin C及hs-CRP明显高于正常对照组($P < 0.01$),且各患者组之间差异显著($P < 0.01$),提示糖尿病患者并发症的发生与血糖的控制情况和Hcy与Cystatin C及hs-CRP有关。Hcy与Cystatin C及hs-CRP一起参与了糖尿病视网膜病变的发生。

3 讨论

糖尿病视网膜病变是糖尿病最常见的微血管并发症之一,基本病理改变包括:(1)周细胞选择性的丢失;(2)

基底膜增厚;(3)微血管瘤的形成;(4)内皮细胞增生;(5)新生血管形成。促使DR形成的机制较为复杂,近年发现Hcy,CysC在DR的发生发展中发挥重要作用^[1]。

学者研究认为血中Hcy是心血管疾病的独立危险因素,可致内皮细胞损伤,诱发脂质过氧化及抗纤溶等病理生理作用。Karunakaran等^[2]对患有糖尿病视网膜病变和孔源性视网膜脱离的玻璃体进行对照研究,发现Hcy水平较正常人增高。Aydemir等^[3]研究发现增殖性糖尿病视网膜病变患者玻璃体液中Hcy升高,并推测其与血-视网膜屏障的破坏有关。本研究显示:糖尿病患者中合并有糖尿病视网膜病变DR组血浆同型半胱氨酸水平高于糖尿病无视网膜病变NDR组($P < 0.01$),增殖期视网膜病变(PDR)组高于背景期视网膜病变(BDR)组($P < 0.01$),因此可以推测,Hcy水平升高可能是2型糖尿病视网膜病变及病程的危险因素,降低血浆Hcy的浓度可能对预防和延缓糖尿病视网膜病变的发生和发展有积极作用。Hcy是一种含硫基的氨基酸,是氨基酸代谢的中间产物,它可以经过甲基化作用转变成蛋氨酸,此过程需要叶酸和维生素 B_{12} 及亚甲基四氢叶酸还原酶的作用,叶酸及维生素 B_{12} 缺乏或亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变及血管功能受损,导致Hcy代谢和清除受限均引起Hcy的升高。Hcy能诱导过氧化氢产生,自由基活性增加,具有直接的细胞毒作用,直接损伤血管内皮功能,还可促进二磷酸腺苷增多,增加血小板聚合能力,并促进平滑肌细胞生长因子的合成,促进平滑肌细胞增殖,还有研究表明,Hcy还可促进凝血因子VII,X及抗凝血因子III的消耗增强,使内皮细胞的组织纤溶酶原激活剂明显减少,从而破坏了凝血及抗凝之间的平衡,可增强脂质过氧化,升高氧化修饰型低密度脂蛋白(LDL)水平,加速血管病变的发展,Hcy能改变血小板的花生四烯酸代谢,破坏血栓素 A_2 和前列环素的平衡。血清Hcy水平升高可能通过这些环节使糖尿病视网膜血管内皮损伤、血栓形成、微循环障碍、组织缺氧而形成和加速视网膜病变的发生发展。Hcy升高在一些眼部疾病中是一个独立的危险因素,如视网膜分支静脉阻塞,增龄性黄斑变性,视神经病变,糖尿病视网膜病变等^[4-7]。在剥脱性综合征及青光眼患者的房水中Hcy亦升高^[8,9]。Hcy水平参与了血管内皮的损伤,并与黄斑水肿有关^[10,11]。

Hcy与DR的关系目前观点不一致,多数研究发现Hcy与DR密切相关。胰岛素抵抗或胰岛素缺乏可能是糖尿病患者Hcy代谢紊乱的重要原因。相关性分析显示正常人胰岛素水平与血浆Hcy水平之间存在负相关^[12]。可能与血浆胰岛素水平升高,蛋白质合成加强,Hcy的前体物质蛋氨酸和半胱氨酸结合加强,从而加速Hcy从血浆中清除有关。Fonseca等^[13]研究发现,胰岛素敏感指数与血浆Hcy呈负相关,认为胰岛素抵抗是影响总Hcy水平的主要因素。糖调节异常阶段,已经存在糖脂代谢异常,出

现胰岛素抵抗,是否也存在氨基酸代谢异常或 Hcy 升高,国内未见报道。本研究发现,DR 各组伴随血糖的升高 Hcy 水平也显著升高,与正常对照组之间差异明显,Hcy 的升高是否与胰岛素抵抗、糖脂代谢异常的程度有关,尚需进一步探讨。本研究中,DR 患者血浆 Hcy 水平升高,且背景期 DR 组和增殖期 DR 组升高显著,三组间患者的高 Hcy 血症发生率存在显著差异。研究表明血浆 Hcy 与神经传导异常相关。当血浆 Hcy 水平升高时,影响髓鞘碱基蛋白和神经递质的功能及 Hcy 相关维生素的吸收,易导致神经病变^[14]。也有人认为,升高的 Hcy 对神经系统的作用是直接的细胞毒性作用^[15];高 Hcy 也可以直接损害或通过氧化应激、一氧化氮途径损害微血管内皮细胞,或减少微血管血流导致神经纤维缺血和损伤^[16]。Ganapathy 等^[17]用基因突变的方法使糖尿病大鼠血中 Hcy 升高,结果发现节细胞层及视网膜其它层的神经细胞均有坏死。20 世纪 80 年代中期,瑞典的 Grubb 等^[18]通过一系列研究发现胱抑素 C。胱抑素 C 是反映肾功能受损的良好标志物,其相对分子质量为分子量 13 359kDa,含有 120 个氨基酸残基,是一种非糖基化的椭圆形小分子蛋白。胱抑素 C 在所有的有核细胞都能合成并稳定分泌,但在近曲小管被重吸收时完全降解,不会重返回血流中,不受性别、年龄、饮食、炎症和体质量的影响。近年研究发现在大鼠的玻璃体及各层视网膜细胞均表达胱抑素 C^[19]。我们对 133 例 DR 患者血中胱抑素 C 水平进行研究,结果显示:DR 组间及 DR 与正常对照组间比较差异具有统计学意义($P < 0.01$),提示胱抑素 C 有可能作为反映糖尿病早期眼内并发症的敏感而可靠指标。糖尿病患者约 1/3 发展为视网膜病变,DR 的防治在临床上日益受到重视,因此研究探索各种用于反映糖尿病不同视网膜病变阶段的敏感性、特异性指标,以及 DR 早期诊断的标志物,对于 DR 等疾病发病机制及诊断具有重要的临床意义。高 CysC 可引起炎症反应,升高 C 反应蛋白浓度导致微血管病变的形成^[20]。同时 CysC 作为一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可抑制 Hcy 分解过程中的酶,升高血浆 Hcy 浓度,并与 Hcy、组织蛋白酶等相互作用,在微血管损伤过程中起重要作用^[21]。本研究也显示 Hcy 与 CysC 的密切相关性,提示两者在神经的微血管损害中可能存在协同作用。CysC 是否存在对微血管的特异性损害,是否直接或通过 Hcy 间接对微血管内皮产生影响,促进 DR 的发生与发展,尚需进一步研究。

hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白,其生物学作用是激活补体导致细胞裂解,与淋巴细胞、单核细胞受体结合,使淋巴细胞活化,分泌淋巴因子,参与体内各种炎症反应^[22]。在以往的研究中,糖尿病视网膜病变血清中 hs-CRP 水平较低^[23],可能与检测方法有关。由于常规的检测方法无法检测到血清中低水平的 hs-CRP(0.1 ~ 10mg/L),故我们采用免疫散色比浊法,提高检测灵敏度,检测 hs-CRP。结果显示 2 型糖尿病组 hs-CRP 高于正常对照组,同时糖尿病视网膜病变组 hs-CRP 更高,该结果与 Jia 等^[24]的研究结果一致。由此推断慢性炎症因子 hs-CRP 在糖尿病视网膜病变的进程中起着某种作用。hs-CRP 的表达亦受其他炎症因子的调控,与白细胞介素(IL-6)关系最为密切。糖尿病时肿瘤坏死因子表达及在循环中浓度升高,促进肝脏 CRP 合成增强。高血糖症促使 IL-6 大量分泌,大量的 IL-6 可促进肝脏 hs-CRP 生成过多。Schmidt 等^[25]关于动脉粥样

样硬化风险因素的社区研究结果证实,在成人中,炎症的标志物可预报糖尿病。2 型糖尿病患者中,炎症蛋白具有高流行性^[26],从本文的结果显示 133 例 2 型糖尿病组 hs-CRP 均高于对照组,进一步证明 2 型糖尿病是由细胞因子介导的急性时相反应。2 型糖尿病的发生主要是由胰岛素的抵抗和 β 细胞功能减退,胰岛素可以促进白蛋白合成,抑制纤维蛋白原和 CRP 的合成,在胰岛素抵抗存在时,由于胰岛素的敏感性降低,胰岛素的生理作用下降,CRP 的合成增加^[27]。Ridker 等^[28]发现高水平的 CRP 使中风和心肌梗死危险增加 2 倍以上,CRP 是冠心病诊断极有价值的标志物^[29]。近期研究表明长期反复的慢性炎症是微血管病变形与扩展的一个重要组成部分,其存在于梗死组织及微血管硬化血管和斑块中,并与补体终端复合物共同定位。曾有报道^[30],视网膜病变的患者 PFB,GSB,LDH-C 及 hs-CRP 较无视网膜病变患者明显升高,提示血糖、血脂及载脂蛋白代谢异常可能对糖尿病视网膜病变发生发展起一定作用。从表 1 的数据可以看出 hs-CRP 的增高与血糖的升高呈现正相关,提示糖尿病患者 hs-CRP 的增高与并发症的发生密切相关。因此 hs-CRP 作为炎症标志物,其在临床应用意义已超出了仅区别细菌或病毒感染的范围,其在糖尿病以及对其慢性并发症的监测作用应引起高度重视,故对 2 型糖尿病患者进行动态监测 hs-CRP 有助于监测和控制糖尿病感染及并发症的发生和发展。

本资料结果显示,DR 患者血浆 Hcy 和 Hs-CRP 浓度均明显高于正常对照组,进一步证实了 Hcy、Hs-CRP 升高与 DR 的发生和发展存在着密切关系,从而推论,高 Hcy 或 Hs-CRP 血症是 DR 发病的独立相关危险因素,对 DR 疾病的发生和预防有重要价值。实验结果提示背景期 DR 组和增殖期 DR 组冠心病患者 Hs-CRP 和 Hcy 异常检出率明显增高,尤其是增殖期 DR 组,说明 CRP 和 Hcy 对 DR 疾病进行预报将有重要价值。本资料还发现 DR 组患者 Hcy、Hs-CRP 异常检出率均高于无视网膜病变组患者,说明随着 DR 严重程度的加重,Hcy、Hs-CRP 异常检出率也随之升高,组间比较有显著的统计学意义,综上所述,Hcy、Hs-CRP 是 DR 的危险因子,测定血浆中 Hcy、Hs-CRP 水平对 DR 的发生及预防有重要的临床价值。

参考文献

- 1 Yilmaz MI, Sonmez A, Acikel C, et al. Adiponectin may play a part in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *European J Endocrinology* 2004;151(1):135-140
- 2 Karunakaran C, Narayansamy A, Narayanan G, et al. Homocysteine levels in the vitreous of proliferative diabetic retinopathy and rhegmatogenous retinal detachment: Its modulating role on lysyl oxidase activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(8):3607
- 3 Aydemir O, Türkçüoğlu P, Güler M, et al. Plasma and vitreous homocysteine concentrations in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2008;28(5):741-743
- 4 Stanger O, Weger M, Obeid R, et al. Impairment of homocysteine metabolism in patients with retinal vascular occlusion and non-arteritic ischemic optic neuropathy. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(10):1020
- 5 Coral K, Raman R, Rathi S, et al. Plasma homocysteine and total thiol content in patients with exudative age-related macular degeneration. *Eye* 2006;20(2):203
- 6 Narayansamy A, Subramaniam B, Karunakaran C, et al. Hyperhomocysteinemia and low methionine stress are risk factors for central retinal venous occlusion in an Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(4):1441

- 7 Brazionis L, Rowley K, Itsiopoulos C, *et al.* Homocysteine and diabetic retinopathy. *Diab Care* 2008;31(1):50
- 8 Bleich S, Roedl J, Von Ahsen N, *et al.* Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004;138(1):162-164
- 9 Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, *et al.* Homocysteine levels in aqueous humor and plasma of patients with primary open-angle glaucoma. *J Neural Transm* 2007;114(4):445-450
- 10 Klein BE, Knudtson MD, Tsai MY, *et al.* The relation of inflammation and endothelial dysfunction to the prevalence and progression of diabetic retinopathy: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2009;127(9):1175
- 11 Aydin E, Demir HD, Ozyurt H, *et al.* Association of plasma homocysteine and macular edema in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Ophthalmol* 2008;18(2):226
- 12 Baron H, Kidron M, Friedlander Y, *et al.* Plasma total homocysteine levels in subjects with hyperinsulinemia. *J Intern Med* 2000;247(2):287
- 13 Fonseca VA, Fink LM, Kern PA. Insulin sensitivity and plasma homocysteine concentrations in non diabetic obese and normal weight subjects. *Atherosclerosis* 2003;167(1):105
- 14 赵永飞, 蒋雨平. 钴胺代谢与钴胺 C 病. *中国临床神经科学* 2004;12(4):401
- 15 Maler JM, Seifert W, Huther G, *et al.* Homocysteine induces cell death of rat astrocytes *in vitro*. *Neurosci Lett J* 2003;347(2):85
- 16 Jin L, Caldwell RB, Li-Masters T, *et al.* Homocysteine induces endothelial dysfunction via inhibition of arginine transport. *J Physiol Pharmacol* 2007;58(2):191
- 17 Ganapathy PS, Roon P, Moister TK, *et al.* Diabetes accelerates retinal neuronal cell death in a mouse model of endogenous hyperhomocysteinemia. *Ophthalmol Eye Dis* 2009;1:3-11
- 18 Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38(1):22
- 19 Satpal A, Poonam A, Leif E, *et al.* rd1 mouse retina shows an imbalance in the activity of cysteine protease cathepsins and their endogenous inhibitor cystatin C. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(3):1089-1096
- 20 Taglieri N, Koenig W, Kaski J. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem* 2009;55(12):1932
- 21 陈治奎, 葛长江, 胡申江. 胱抑素 C 与心血管疾病的联系. *生理科学进展* 2003;34(3):269
- 22 杨照勇, 荣海钦. C 反应蛋白与代谢综合征. *国外医学内分泌学分册* 2004;24(3):173
- 23 Arita M, Yukawa M, Ueyama M, *et al.* Retinopathy and hypertension affect serum high-sensitivity C-reactive protein levels in Type 2 diabetic patients. *Diabetes Complication* 2005;19(3):123
- 24 Jia ZT, Liu CY, Li H. Changes of the concentration of serum ischemia modified albumin and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009;45(9):805
- 25 Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, *et al.* Marks of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities Study): a cohort study. *Lancet* 1999;353(9165):1649-1652
- 26 Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, *et al.* Relationship of C-reactive proteins to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(6):1121-1127
- 27 倪敏, 黄亚华, 周红文. II 型糖尿病 C 反应蛋白、血脂、体重指数与胰岛素抵抗的关系. *中国厂矿医学* 2004;17(2):101
- 28 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, *et al.* Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97(5):425
- 29 Haidari M, Javadi E. Evaluation of C-reaction protein, a sensitive maker of inflammation, as a risk factor for stable coronary artery disease. *Clin Biochem* 2001;33(4):309-315
- 30 王小玲, 任伟. 脂蛋白(a)与 2 型糖尿病视网膜病变的关系. *辽宁实用糖尿病杂志* 2004;12(1):24