

# 糖尿病患者血清 VEGF 浓度与糖化血红蛋白及糖尿病病程相关性研究

康前雁<sup>1</sup>, 杨玉<sup>1</sup>, 张秀丽<sup>1</sup>, 李雪颖<sup>2</sup>

**基金项目:** 中国国家自然科学基金资助项目 (No. 30772373); 中国陕西省自然科学基金资助项目 (No. 2006C213); 中国西安市科技计划资助项目 (No. GG06173)

**作者单位:** <sup>1</sup> (710061) 中国陕西省西安市, 西安交通大学医学院第一附属医院眼科; <sup>2</sup> (710061) 中国陕西省西安市, 西安交通大学医学院

**作者简介:** 康前雁, 医学博士, 博士研究生合作导师, 研究方向: 青光眼、眼底病及神经干细胞应用基础。

**通讯作者:** 康前雁. Kangqy@mail.xjtu.edu.cn

**收稿日期:** 2010-10-20 **修回日期:** 2010-11-10

## Study on the correlation between HbA1c and VEGF in the serum of patients with diabetes mellitus

Qian-Yan Kang<sup>1</sup>, Yu Yang<sup>1</sup>, Xiu-Li Zhang<sup>1</sup>, Xue-Ying Li<sup>2</sup>

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 30772373); Natural Science Foundation of Shaanxi Province, China (No. 2006C213); Project of Science and Technology of Xi'an, China (No. GG06173)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China; <sup>2</sup>The Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Qian-Yan Kang. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. Kangqy@mail.xjtu.edu.cn

Received: 2010-10-20 Accepted: 2010-11-10

## Abstract

• **AIM:** To explore the relationship between HbA1c and VEGF in the serum of patients with diabetes mellitus (DM).

• **METHODS:** Eighty-six patients with DM were collected in the study. VEGF level in the serum was detected by using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for quantitative analysis. HbA1c was measured by Chromatograph spectrophotometer. The course of DM was recorded.

• **RESULTS:** The level of VEGF had a significant positive correlation with HbA1c in serum and course of DM ( $P < 0.01$ ), while it had no significant difference with FBS and P<sub>2</sub>BS.

• **CONCLUSION:** The level of VEGF had a significant positive correlation with HbA1c in serum and course of DM.

• **KEYWORDS:** diabetes mellitus; VEGF; HbA1c; course of diabetes

Kang QY, Yang Y, Zhang XL, *et al.* Study on the correlation between HbA1c and VEGF in the serum of patients with diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010;10(12):2273-2274

## 摘要

**目的:** 探讨糖尿病患者血清 VEGF 浓度变化与糖尿病患者糖化血红蛋白及糖尿病病程的关系。

**方法:** 符合本研究条件的糖尿病患者 86 例, 采用双抗体夹心 ELISA 法检测血清 VEGF 浓度, HbA1c 色谱分光光度计法测定糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平, 血糖 (BS) 取末梢指血检测空腹血糖 (FBS)、餐后 2h 血糖 (P<sub>2</sub>BS), 记录糖尿病病程。

**结果:** 血清 VEGF 浓度与 HbA1c 和病程呈正相关性且具有显著性统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 与空腹血糖、餐后 2h 血糖相关性无统计学意义。

**结论:** 糖尿病患者血清 VEGF 浓度与 HbA1c 和病程呈正相关性。

**关键词:** 糖尿病; 血清 VEGF; 糖化血红蛋白; 糖尿病病程

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.12.014

康前雁, 杨玉, 张秀丽, 等. 糖尿病患者血清 VEGF 浓度与糖化血红蛋白及糖尿病病程相关性研究. 国际眼科杂志 2010; 10(12): 2273-2274

## 0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 常见的微血管并发症, 也是造成视盲的主要原因。引起 DR 血管病变的众多原因中, 血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 已被证实参与 DR 病理变化并在视网膜新生血管的发生发展中具有重要作用<sup>[1,2]</sup>, 我们前期研究结果发现血清 VEGF 浓度与糖尿病病程呈正相关<sup>[3]</sup>。目前研究资料显示糖尿病患者血糖控制的情况与 DR 的发生发展关系密切, 而在临床血糖监测中, 糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin Alc, HbA1c) 由于不受疾病或应激状态下对检测值的干扰, 被认为是反映血糖控制情况的一个敏感指标<sup>[4]</sup>, 且 DR 的发生、发展与糖化血红蛋白密切相关<sup>[5]</sup>。我们测定了糖尿病患者血清 VEGF 浓度、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血糖 (FBS)、餐后 2h 血糖 (P<sub>2</sub>BS) 等, 并进行分析比较, 以期发现糖尿病患者血清 VEGF 浓度变化和糖尿病患者糖化血红蛋白、空腹血糖及糖尿病病程的关系。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 在本院眼科和内分泌科住院的糖尿病患者 86 例。糖尿病的诊断依据 1999 年 WHO 所公布的诊断标准进行, 糖尿病视网膜病变的诊断及临床分期依据 1984 年全国眼底病学术会议制定的标准进行。患者散瞳后行眼底镜检查并行眼底荧光血管造影检查, 由同一眼科医师作

出诊断并分期。按糖尿病是否伴有 DR,及 DR 的严重程度分3组:第一组:糖尿病不伴 DR 组30例,男17例,女13例,平均年龄58岁。第二组:糖尿病伴单纯型 DR (NPDR) 组30例,男14例,女16例,平均年龄62岁。第三组:糖尿病伴增生型 DR (PDR) 组26例,男14例,女12例,平均年龄68岁。健康对照组为健康志愿者30例,男18例,女12例,平均年龄50岁。所有患者及健康对照均为非吸烟者,至少6mo代谢稳定,临床无感染和其它与糖尿病有关疾病的证据,在进入研究前至少4wk内未使用过抗生素类药物。无贫血、肝脏疾病、明显的肾脏疾病,无糖尿病大血管病变的证据(即静息心电图的异常、心绞痛史、间歇性跛行、心或脑梗塞)。

**1.2 方法** 所有研究对象均在清晨,空腹,上臂肘前静脉取血3mL,用0.1mol/L EDTA 抗凝;立即离心(4℃,3500rpm)15min,取血清,置于塑料试管中,封存于-20℃,备用。血清 VEGF 含量测定:利用人 VEGF ELISA 试剂盒(晶美生物工程有限公司提供)采用双抗体夹心 ELISA 法检测。糖化血红蛋白(HbA1c)测定 HbA1c 色谱分光光度计法,试剂盒由 Biosystems 公司提供。BS 取末梢指血检测空腹血糖(FBS)、餐后2h血糖(P<sub>2</sub>BS),同时记录病程作为研究指标。

统计学分析:所得资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,在 SPSS 10.0 软件上进行分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料采用 t 检验,单因素方差分析,SNK 分析,Pearson 相关分析。以 $\alpha=0.05$ 为显著性水平,双侧检验。

**2 结果**

VEGF 浓度健康对照组为 298.00 ± 87.32pg/mL,单因素方差分析,健康对照组及3组间糖尿病患者 VEGF 水平差异具有显著性( $F=43.973, P<0.01$ ,表1),进一步在组间进行 SNK 分析,各组 VEGF 水平呈升高趋势,且达到显著性( $P<0.05$ )。血清 VEGF 浓度与 HbA1c 和病程具有显著正相关性,与空腹血糖、餐后2h血糖相关性无统计学意义(表2)。

**3 讨论**

DR 是糖尿病慢性并发症(DCC)之一,是最常见的视网膜血管病,其基本病理过程是视网膜微血管病变。早期病理变化为毛细血管内皮细胞的基底膜增厚,周细胞丧失,微血管瘤形成,血-视网膜屏障破坏,毛细血管闭塞。晚期由于广泛的视网膜缺血、缺氧,引起视网膜水肿,新生血管形成和纤维增生。新生血管形成是增生性 DR 的主要标志,也是糖尿病致盲的首要原因。

VEGF 是目前所知最强的内皮细胞选择性促有丝分裂因子和血管生成因子,能特异性的刺激血管内皮细胞增殖,参与新生血管的形成过程,被认为是与增生性糖尿病视网膜病变(PDR)新生血管形成联系最紧密的一个因子。在 PDR 患者玻璃体中 VEGF 明显升高<sup>[6,7]</sup>。在糖尿病早期 VEGF 能选择性的作用于血管内皮细胞,导致血管内皮细胞之间缝隙连接和紧密连接异常,血管通透性升高,刺激内皮细胞增殖,最终形成新生血管。

晚期糖化终产物(AGE)是蛋白质非酶糖化和氧化的终末产物,在 DCC 的发生中起重要作用。血红蛋白 AGE (Hb-AGE)较能反映体内 AGE 水平。HbA1c 是蛋白质非

表1 三组患者各项指标的数据

	$\bar{x} \pm s$		
	第一组	第二组	第三组
HbA1c (%)	10.36 ± 2.07	10.39 ± 2.21	11.50 ± 2.11
FBS (mmol/L)	10.27 ± 3.09	8.90 ± 2.65	11.66 ± 4.34
P <sub>2</sub> BS (mmol/L)	18.60 ± 4.27	18.34 ± 5.18	20.23 ± 6.87
病程(a)	4.35 ± 4.24	7.47 ± 5.41	9.63 ± 4.57
VEGF (pg/mL)	513.71 ± 168.92	738.42 ± 337.42	954.81 ± 261.20

表2 血清 VEGF 浓度与各收集指标相关性分析

	HbA1c	FBS	P <sub>2</sub> BS	病程
Pearson 相关系数	0.440	0.121	-0.057	0.477
P	<0.01	0.366	0.673	<0.01

酶糖化产物之一,由血红蛋白β链上的缬氨酸与葡萄糖反应形成,已应用在临床上作为较长期(2~3mo)的血糖水平监测指标。但 HbA1c 属于非酶糖化中可逆的早期 Amadori 产物,须经进一步脱水、缩合、重排等反应形成不可逆的、稳定的晚期产物 Hb-AGE。HbA1c 和 Hb-AGE 之间存在良好的线性相关,与血红蛋白形成的时间及血糖浓度呈正相关<sup>[8]</sup>。有资料显示 HbA1c 含量与红细胞聚集速度呈正相关,HbA1c 含量越高,红细胞聚集速度就越快,大量红细胞快速聚集,易使微小动脉形成血栓;同时,红细胞内血红蛋白的糖化,使其对氧的亲合力增大,血栓形成及氧解离速率降低,使组织缺氧,诱发一系列血管生长因子增生,导致新生血管形成<sup>[9]</sup>。

我们的研究结果显示,糖尿病患者血清 VEGF 浓度与 HbA1c 和糖尿病病程具有显著正相关性,进一步说明长期的糖尿病病史,HbA1c 长期偏高,今后发生 DR,DR 进展或发生增生性 DR 的概率就越大。因此,在无法人为控制糖尿病病程的条件下,如能有效控制糖化血红蛋白水平,降低血清 VEGF 浓度,将对延缓 DR 发生发展具有重要临床意义。

**参考文献**

- Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19(3):335-344
- Zhang X, Bao S, Hambly BD, et al. Vascular endothelial growth factor-A: A multifunctional molecular player in diabetic retinopathy. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41(12):2368-2371
- 康前雁,杨玉,王玉琴,等.糖尿病视网膜病变与血清 VEGF 含量的相关性. *西安交通大学学报(医学版)*2003;24(4):392-393 转 402
- Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al. Test of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):S91-93
- 王冬梅,张振宇,刘孝芹.糖化血红蛋白与糖尿病视网膜病变的关系. *牡丹江医学院学报* 2008;29(6):40-41
- Izuta H, Matsunaga N, Shimazawa M, et al. Proliferative diabetic retinopathy and relations among antioxidant activity, oxidative stress, and VEGF in the vitreous body. *Molecular Vision* 2010;16(16):130-136
- Izuta H, Chikaraishi Y, Adachi T, et al. Extracellular SOD and VEGF are increased in vitreous bodies from proliferative diabetic retinopathy patients. *Mol Vis* 2009;15:2663-2672
- Stitt AW. AGEs and diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(10):4867-4874
- Basta G, Schmidt AM, de-Caterina R. Advanced glycation end products and vascular, Implication for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004;63(4):582-592