

血清胆红素与糖尿病视网膜病变相关性的临床研究

沈秋燕 干正琦 邵一川

【摘要】 目的 研究 2 型糖尿病患者血清胆红素与糖尿病视网膜病变之间的关系。方法 将 263 例 2 型糖尿病患者是否合并糖尿病视网膜病变分为合并糖尿病视网膜病变组(DR 组)78 例和未合并糖尿病视网膜病变组(NDR 组)185 例,并对两组患者的临床特征进行分析比较,并对糖尿病视网膜病变的危险因素进行多因素 logistic 回归分析。结果 与 NDR 组相比,DR 组患者的糖尿病病程更长($P<0.01$),胰岛素抵抗更明显($P<0.05$),而 TBil、DBil、间接胆红素水平均显著下降($P<0.05$ 或 0.01)。logistic 回归分析显示:病程($OR=1.124$)、年龄($OR=1.023$)、BMI($OR=1.036$)是其独立危险因素,TBil($OR=0.907$)、DBil($OR=0.847$)是其保护因素。结论 DR 的发生与血清胆红素水平下降有一定的相关性,血清胆红素可能是 DR 的一种有益标记物。

【关键词】 2 型糖尿病 糖尿病视网膜病变 胆红素

Relationship between serum bilirubin level and diabetic retinopathy SHEN Qiuyan, GAN Zhengqi, SHAO Yichuan. Department of Endocrinology, Jiaying First Municipal Hospital, Jiaying 314000, China

【Abstract】 Objective To evaluate the relationship between serum bilirubin level and diabetic retinopathy. Methods Clinical data of 263 patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) admitted in Jiaying First Municipal Hospital from January 2015 to February 2015 were retrospectively reviewed. The factors related to the diabetic retinopathy in T2DM patients were analyzed by Logistic regression. Results Among 263 patients there were 78 cases (29.7%) with diabetic retinopathy (DR). Compared with non-DR T2DM patients, the duration of DM in DR patients was significantly longer ($P<0.01$), the insulin resistance was more significant ($P<0.05$), while serum total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin levels was significantly lower ($P<0.01$, $P<0.05$, $P<0.01$). Logistic regression analysis showed that the duration of DM ($OR=1.124$), age ($OR=1.023$), BMI ($OR=1.036$) were independent risk factors of diabetic retinopathy, and total bilirubin ($OR=0.907$), direct bilirubin ($OR=0.847$) were protective factors. Conclusion Serum bilirubin levels in T2DM patients with DR are decreased, which indicates that bilirubin may be an useful biomarkers for increased risk of diabetic retinopathy in T2DM patients.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus Diabetic retinopathy Bilirubin

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见且严重的微血管并发症之一,是成人致盲的主要原因,严重影响患者的生活质量。DR 的早期诊断对及时治疗具有重要意义。关于 DR 的发病机制目前尚不完全清楚。有研究显示氧化应激(OS)在 DR 的发生、发展过程中发挥重要作用^[1]。近几十年来,已经有大量人体及动物实验证实胆红素具有抗氧化及抗炎作用。目前关于胆红素与 DR 关系的研究报道相对较少,笔者通过观察 DR 患者胆红素水平,对其与 DR 的相关性进行分析,以期对临床工作有一定的指导意义。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2015 年 1 至 12 月我院住院的 2 型糖尿病患者 263 例,均符合 1999 年世界卫生组织(WHO)的糖尿病诊断标准^[2]。排除标准:(1)1 型糖尿病患者;(2)合并有肝胆系统疾病、血液系统疾病、心肺功能不全、恶性肿瘤和其他严重慢性疾病者;(3)合并有其他眼底病变,或因屈光间质混浊无法看清眼底者。视网膜病变诊断标准采用 1985 年第 3 届全国眼科学术会议通过的分期标准^[3]。根据是否合并 DR 分为合并糖尿病视网膜病变组(DR 组)78 例和未合并糖尿病视网膜病变组(NDR 组)185 例。两组患者一般资料的比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),详见表 1。

1.2 方法

doi: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.15.2016-1937

作者单位:314000 嘉兴市第一医院内分泌科

通信作者:沈秋燕,E-mail:704896428@qq.com

表 1 两组患者一般资料的比较

组别	n	男/女(n)	年龄(岁)	DM 病程(年)	BMI
DR 组	78	47/31	56.86 ± 10.96	10.0(5.0~12.25)	24.12 ± 3.89
非 DR 组	185	117/68	55.72 ± 14.28	3.0(0.5~10.0)	24.42 ± 3.28

1.2.1 记录患者一般情况 包括年龄、性别、BMI、糖尿病病程、血压等。

1.2.2 生化指标的收集 所有患者禁食 12h,于次日晨空腹抽取静脉血 10ml,采用全自动生化分析仪(美国 Abbott 公司),测定 TBil 与 DBil 值,间接胆红素(IDBil)值由 TBil 减去 DBil 得出。同时检测 TG、TC、LDL-C、HDL-C、空腹血糖(FBG)、尿酸(SUA)、空腹 C 肽(FCP)等其他生化指标;用高效液相法测定 Hb、糖化血红蛋白(HbA_{1c}),肾小球滤过率估算值(eGFR)采用简化 MDRD 公式计算:eGFR [ml/(min·1.73m²)] = 186 × (Scr - 1.154) × (年龄 - 0.203) × (0.742 女性)。使用 FCP 估算的胰岛素抵抗指数[HOMA-IR(CP)] = 1.5 + FBG × FCP / 2800。以上均取患者入院后第 1 次检查结果。

1.2.3 视网膜病变检查 所有患者入院后第 2 天进行系统的眼科检查,包括验光、小孔视力、裂隙灯检查,并均行光学相干断层扫描(OCT)。由 2 位有经验的眼科医师进行眼底检查并记录。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 *M*(*Q1*-*Q3*)表示,组间比较采用 *F* 检验。DR 的影响因素分析采用 logistic 回归分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者观察指标的比较 两组 SUA、TG、TC、HDL-C、LDL-C 等指标比较,差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05)。DR 组 HOMA-IR(CP)高于 NDR 组,而 TBil、DBil、IDBil、Hb 水平均低于 NDR 组,差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)。详见表 2。

2.2 DR 危险因素的 logistic 回归分析 以 DR 为因变量,以年龄、病程、BMI 和 TBil、DBil 水平为自变量,对 DR 危险因素进行 logistic 分析,结果显示病程、LDL-C 是 DR 的独立危险因素,TBil、DBil 是 DR 的保护性因素。详见表 3。

3 讨论

DR 是糖尿病主要的微血管并发症之一,在新发糖尿病患者中也很常见^[4]。DR 是糖尿病患者致盲和视力受损的主要原因,糖尿病患者失明的发生率是一般人群

表 2 两组患者观察指标的比较

临床特征	DR 组	NDR 组	<i>P</i> 值
合并高血压[n(%)]	34(43.6)	68(36.8)	-
合并动脉硬化[n(%)]	49(62.8)	105(56.8)	-
FBG(mmol/L)	8.55 ± 3.63	9.25 ± 3.09	0.155
FCP(ng/ml)	1.05 ± 0.50	1.24 ± 0.80	0.084
HOMA-IR(CP)	2.11 ± 1.59	1.82 ± 1.21	0.012
HbA _{1c} (%)	9.52 ± 2.22	9.94 ± 2.20	0.179
TBil(μmol/L)	12.08 ± 5.41	14.90 ± 6.23	0.001
DBil(μmol/L)	3.04 ± 1.74	3.60 ± 1.59	0.011
IDBil(μmol/L)	9.01 ± 4.17	11.28 ± 4.97	0.000
eGFR[ml/(min·1.73m ²)]	106.61 ± 21.21	112.75 ± 14.34	0.023
TC(mmol/L)	4.74 ± 1.18	4.73 ± 1.14	0.956
TG(mmol/L)	1.71 ± 1.23	1.90 ± 1.70	0.366
HDL-C(mmol/L)	1.24 ± 0.32	1.23 ± 0.28	0.951
LDL-C(mmol/L)	2.84 ± 0.85	2.78 ± 0.93	0.606
SUA(mmol/L)	302.94 ± 84.61	285.61 ± 94.35	0.164
Hb(g/L)	130.81 ± 20.15	138.18 ± 15.59	0.005

表 3 糖尿病视网膜病变危险因素 logistic 回归分析

危险因素	<i>B</i>	<i>S.E</i>	<i>Wals</i> χ^2 值	<i>Sig.</i>	<i>Exp</i> (<i>B</i>)	95% <i>CI</i>
DM 病程	0.117	0.05	5.45	0.002	1.124	1.019~1.239
年龄	0.022	0.012	3.26	0.001	1.023	0.998~1.048
BMI	0.036	0.043	0.681	0.009	1.036	0.952~1.128
TBil	-0.097	0.026	13.905	0.000	0.907	0.862~0.955
DBil	-0.166	0.165	1.011	0.015	0.847	0.612~1.171

的 25 倍^[5],严重影响患者的生活质量。目前关于 DR 的发病机制尚不明确,有学者认为与氧化应激相关^[1,6]。糖尿病患者长期高血糖状态可以导致细胞内氧自由基(ROS)生成增加,进而导致血管内皮氧化应激损伤,进展为血管病变。

血清胆红素是人体内一种天然抗氧化剂,参与抗氧化应激过程^[7]。1987 年,Stocker 等^[8]首次发现生理浓度的胆红素在体外可有效抑制脂质体的过氧化,其作用甚至超过维生素 E。

目前,有关胆红素与 DR 关系的研究已有报道,日本学者 Miho 等^[9]的研究显示:在糖尿病患者及糖耐量异常患者中,胆红素水平最高组视网膜病变的患病风险远远低于其他 3 组,胆红素是视网膜病变的独立保护因素。Najam^[11]等的研究发现,血清胆红素水平越高的糖尿病患者越不易患 DR。张丹等^[10]的研究发现,DR 组 TBil 水平低于 NDR 组,高于 DR 组,TBil 水平与 T2DM 患者 DR 进程呈负相关。同样,陈芳等^[11]的研究也显示,DR 组 TBil 水平显著低于 NDR 组,胆红素是视网膜病变的独立保护因素。

本研究结果显示 DR 组 TBil、DBil 水平显著低于

NDR 组, logistic 回归分析结果显示 TBil、DBil 水平是糖尿病视网膜病变的保护因素, 病程、年龄和 BMI 是 DR 的独立危险因素, 与其他研究结果相符。

综上所述, 血清胆红素是糖尿病视网膜病变的保护性因素, 这种保护作用可能与胆红素抗氧化应激能力相关。但具体的保护作用机制仍有待进一步研究阐明。

4 参考文献

- [1] Najam S S, Jichao Sun, Jie Zhang, et al. Serum total bilirubin levels and prevalence of diabetic retinopathy in a Chinese population[J]. *Diabetes*, 2014, 6(3):221–227. doi: 10. 1111/1753–0407. 12085.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版) [J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2011, 3:54–108.
- [3] 全国糖尿病眼底协作组. 糖尿病视网膜病变分期诊断[J]. *中华眼科杂志*, 1985, 21:113.
- [4] Kohner E M, Aldington S J, Stratton I M, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non–insulin–dependent diabetes mellitus and associated risk factors[J]. *Arch Ophthalmol*, 1998, 116(3):297–303. doi.org/10. 1001/archoph. 116. 3. 297.
- [5] 高丽涛, 柳力敏, 张媛媛, 等. 糖尿病视网膜病变的危险因素分析[J]. *眼科新进展*, 2011, 31(8):742–744.
- [6] Araki E, Nishikawa T. Oxidative stress:A cause and therapeutic target of diabetic complications[J]. *Diabetes Investiga*, 2010, 1: 90–96. doi: 10. 1111/j. 2040–1124. 2010. 00013. x.
- [7] Deetman P E, Bakker S J, Kwakernaak A J, et al. The relationship of the anti–oxidant bilirubin with free thyroxine is modified by insulin resistance in euthyroid subjects[J]. *PLoS One*, 2014, 9 (3): e90886. doi.org/10. 1371/journal. pone. 0090886.
- [8] Stocher R, Glazer A N, Ames B N. Antioxidant activity of albumin–bound bilirubin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(16): 5918–5922. doi.org/10. 1073/pnas. 84. 16. 5918.
- [9] Miho, Yasuda Yutaka, Kiyohara Jie Jin, et al. High serum bilirubin levels and diabetic retinopathy: the Hisayama Study[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(7):1423–1423. doi.org/10.1016/j.ophtha. 2010. 12. 009.
- [10] 张丹, 刘馨悦, 刘波. 总胆红素水平在糖尿病视网膜病变早期诊断中的价值[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(11):995–997.
- [11] 陈芳, 黄薇, 闫慧娟, 等. 血清总胆红素与糖尿病视网膜病变相关性的临床研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(14):2665–2668.

(收稿日期:2016–11–20)

(本文编辑:严玮雯)

(上接第 1268 页)

- [14] Wu Y, Zhou S, Zhou Z, et al. A 10–second fluid challenge guided by transthoracic echocardiography can predict fluid responsiveness[J]. *Crit Care*, 2014, 18(3):R108. doi:10. 1186/cc13891.
- [15] 覃炳军, 曾晖, 范彦琦, 等. 小容量负荷主动脉时间速度积分变异率在严重多发伤休克患者液体复苏中的应用[J]. *广东医学*, 2017, 38 (3):430–433. doi:cnki:sun:gayx.0.2017–03–029.
- [16] Rhodes A, Evans L E, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):304–377. doi:10. 1007/s00134–017–4683–6.

(收稿日期:2017–05–27)

(本文编辑:严玮雯)

(上接第 1293 页)

- [10] Benson S, Kotsis V, Rosenberger C, et al. Behavioural and neural correlates of visceral pain sensitivity in healthy men and women: does sex matter? [J]. *Eur J Pain*, 2012, 16(3):349–358.
- [11] Elif Bengi Sener, Serhat Kocamanoglu, Mehmet Bilge Cetinkaya, et al. Effects of menstrual cycle on postoperative analgesic requirements, agitation, incidence of nausea and vomiting after gynecological laparoscopy[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2005, 59: 49–53.
- [12] Hanci V, Ayoglu H, Yilmaz M, et al. Effect of menstrual cycle on the injection pain due to propofol[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27:425–427.
- [13] Allam Abdelmonem, Heather Wilson, Resad Pasic. Observational comparison of abdominal, vaginal and laparoscopic hysterectomy as performed at a university teaching hospital[J]. *J Reprod Med*, 2006, 51:945–954.
- [14] Germana De Cosmo, Elisabetta Congedo, Carlo Lai, et al. Preoperative psychological and demographic predictors of pain perception and tramadol consumption using intravenous patient–controlled analgesia[J]. *Clin J Pain*, 2008, 24:399–405.

(收稿日期:2016–09–12)

(本文编辑:严玮雯)