

2 型糖尿病合并视网膜病变患者凝血功能分析*

付广真¹, 徐冰², 侯军林³, 张曼^{1,3△} (1. 北京大学第九临床医学院临床检验中心, 北京 100038; 2. 首都医科大学附属北京世纪坛医院眼科, 北京 100038; 3. 首都医科大学附属北京世纪坛医院临床检验中心, 北京 100038)

【摘要】 目的 分析 2 型糖尿病(T2DM)合并视网膜病变(RD)患者的凝血功能。**方法** 选择 T2DM 确诊患者 154 例, 根据患者眼底检查结果分为无 DR(NDR)组、DR 组, DR 组患者分为增殖性视网膜病变(PDR)组和非 PDR(NPDR)组。采集所有患者一般资料, 同时检测空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)、胆固醇(CHOL)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(DD)、纤维蛋白降解产物(FDP)等指标水平。对各研究组检测结果进行统计学分析。**结果** 各研究组间 FPG、HbA1c、CHOL、TG、HDL、LDL、PT、APTT、TT、DD、FDP 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。DR 组 FIB 水平高于 NDR 组($P<0.05$), NPDR 组、PDR 组 FIB 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 糖尿病合并 DR 患者 FIB 水平升高, FIB 可能在 T2DM 合并 DR 的发生、发展过程中起到一定的作用。

【关键词】 2 型糖尿病; 糖尿病视网膜病变; 纤维蛋白原

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 07. 004 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)07-0885-03

Analysis of coagulation function in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic retinopathy* FU Guang-zhen¹, XU Bing², HOU Jun-lin³, ZHANG Man^{1,3△} (1. Department of Clinical Laboratory, Peking University Ninth School of Clinical Medicine, Beijing 100038, China; 2. Department of Ophthalmology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated of Capital Medical University, Beijing 100038, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Beijing Shijitan Hospital Affiliated of Capital Medical University, Beijing 100038, China)

【Abstract】 Objective To analysis the coagulation function in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with diabetic retinopathy (DR). **Methods** A total of 154 cases of T2DM patients were enrolled and divided into non-DR (NDR) group and DR group, which was further divided into proliferative diabetic retinopathy (PDR) group and non-PDR (NPDR) group, according to the results of fundus examination. Clinical data was recorded, and fasting blood glucose (FPG), glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c%), cholesterol (CHOL), triacylglycerol (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), D-dimer (DD) and fibrin degradation product (FDP) were detected and statistically analyzed. **Results** There were no statistical differences of FPG, HbA1c, CHOL, TG, HDL, LDL, PT, APTT, TT, DD and FDP among the three groups ($P>0.05$). FIB level in DR group was higher than that in NDR group ($P<0.05$), but there was no statistical difference between NPDR group and PDR group ($P>0.05$). **Conclusion** FIB might be a risk factor for the onset of DR. More attention should be paid for the FIB level in T2DM patients.

【Key words】 type 2 diabetic mellitus; diabetic retinopathy; fibrinogen

2 型糖尿病(T2DM)是由遗传和环境等因素引起的以高血糖为特征的代谢性疾病, 血糖水平升高可引起脂肪、蛋白质、电解质和水等机体成分的代谢紊乱^[1]。随着 T2DM 病程的进展, 上述机体成分的代谢紊乱可导致细胞功能障碍和血管损伤, 诱发糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变(DR)、糖尿病神经病变及血管损伤。DR 是糖尿病性微血管病变中最重要的类型之一, 也是导致成年人失明和视力损伤的主要原因^[2]。据统计, 大约有 1/3 的 T2DM 患者合并 DR^[3]; 在全世界 3.7 亿失明患者中, 4.8% 是由 DR 所导致的^[4]。大量研究显示, DR 的发病机制较为复杂, 涉及多元醇通路、二酰甘油-蛋白激酶 C 途径、生长因子过度表达等^[5-10], 而且在各种发病机制中, 微循环

障碍均为 DR 发生、发展的重要环节。此外, 也有研究证实凝血功能异常也与 DR 密切相关^[11]。本研究以糖代谢、脂代谢相关指标水平基本一致的 T2DM 患者为研究对象, 分析了不同程度 DR 患者凝血功能变化特征, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1 月至 2014 年 3 月在北京世纪坛医院眼科门诊就诊的 T2DM 患者 154 例, 均符合世界卫生组织糖尿病专家委员会 1999 年制订的糖尿病诊断标准。所有患者均接受眼底检查, 包括眼底镜检查, 光学相干断层扫描联合眼底照相, 或眼底血管荧光造影。根据眼底检查结果及《内科学(第 7 版)》DR 分期标准, 将患者分为无 DR(NDR)组(60 例)和

* 基金项目: 国家高技术研究发展计划(2014AA022304); 首都卫生发展科研专项项目(2011-2008-02)。

作者简介: 付广真, 女, 检验师, 硕士, 主要从事尿液蛋白质组学相关研究。 △ 通讯作者, E-mail: mzhang99@aliyun.com。

DR 组(94 例),DR 组再分为增殖性视网膜病变(PDR)组(30 例)、非 PDR 组背景性视网膜病变(NPDR)组(64 例)。本研究纳入的所有患者均知晓研究过程,自愿参与本研究。

1.2 方法 所有患者空腹 10 h,于第 2 天早上 7:00~9:00 采集抗凝及未抗凝肘静脉血标本,常规方法离心后分离血清及血浆标本。采用西门子 ADVIA 型全自动生化分析仪对血清标本进行空腹血糖(FPG)、胆固醇(CHOL)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)检测。采用贝克曼公司 ACL-TOP 700 型凝血分析仪对血浆标本进行凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(DD)、纤维蛋白降解产物(FDP)检测。同时采集患者一般资料,包括性别、年龄。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理和统计

学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,三组间比较采用 One-way ANOVA 检验。计数资料以例数表示,两组间比较采用 χ^2 检验,三组间比较采用非参数检验。*P* < 0.05 为比较差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各研究组一般资料及生化指标比较 3 组患者年龄、性别构成及各项生化指标检测水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

2.2 各研究组凝血功能比较 DR 组 FIB 水平高于 NDR 组(*P* < 0.05),见表 2。NDR 组、NPDR 组和 PDR 组间 FIB 水平比较差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 3;且 PDR 组和 NPDR 组血清 FIB 水平平均高于 NDR 组(*P* < 0.05),而 PDR 组与 NPDR 组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

表 1 各研究组一般资料及生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 (岁)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	CHOL (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
NDR 组	60	30/30	61.23±13.17	8.95±3.24	8.80±2.99	4.49±1.09	1.79±1.15	1.05±0.31	2.69±0.89
NPDR 组	64	34/30	62.39±10.68	9.62±4.11	9.08±2.43	4.68±1.17	1.73±1.54	1.27±1.18	2.71±0.95
PDR 组	30	18/12	61.07±12.85	9.98±4.11	8.51±1.66	5.07±1.23	2.10±2.16	1.13±0.38	2.98±1.08
<i>P</i>		0.708	0.828	0.469	0.845	0.125	0.598	0.366	0.406

表 2 DR 组与 NDR 组凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	TT(s)	DD(ng/mL)	FDP(ng/mL)
NDR 组	60	10.53±0.79	31.29±2.95	2.88±0.60	15.19±1.04	138.36±118.21	2.30±0.93
DR 组	94	10.46±1.25	31.86±2.72	3.35±0.82	15.24±4.71	127.90±123.43	1.90±0.82
<i>P</i>		0.717	0.239	0.000	0.939	0.677	0.150

表 3 各研究组凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	TT(s)	DD(ng/mL)	FDP(ng/mL)
NDR 组	60	10.52±0.79	31.29±2.95	2.88±0.60	15.19±1.04	138.35±118.21	2.30±0.93
NPDR 组	64	10.37±0.82	31.99±2.40	3.35±0.81	15.37±5.64	114.63±86.70	1.90±0.70
PDR 组	30	10.65±1.85	31.57±3.32	3.33±0.86	14.94±1.45	147.25±163.26	1.89±0.98
<i>P</i>		0.488	0.399	0.002	0.877	0.550	0.359

3 讨 论

内皮细胞激活引起的血管损伤是血管疾病发生、发展的重要病理过程^[12]。血管内皮细胞构成外周血和血管组织之间的屏障,同时也具有分泌各种生长因子,调节凝血和纤溶系统,调节炎性反应和维持血管张力等功能^[13]。糖尿病患者因血管内皮细胞损伤,可导致血管内膜增厚、通透性改变、血管生成和抗血管生成失衡、血栓形成、血小板活化、炎性反应增强及内膜下脂质沉积等病理改变^[14]。

糖尿病微血管病变是糖尿病最常见,也是最严重的并发症,是致残、致死的主要原因,而微血管病变与血栓形成密切相关^[15]。微循环障碍、微血管瘤形成和微血管基底膜增厚是 DR 的典型改变。目前认为凝血功能障碍、纤溶功能异常、视网膜微血管平滑肌细胞和内皮细胞功能损伤是糖尿病患者发生视网膜病变的病理基础^[16]。视网膜微血管内皮细胞和平滑肌细胞损伤和功能障碍,加之其他因素(如炎症等)的影响,激活凝血相关因子,引起视网膜内血液流变学异常,进而导致纤溶活

性降低,视网膜血栓形成,最终导致 DR^[17]。

FIB 是由肝脏合成的一种高分子糖蛋白,除作为急性时相反应蛋白外,也是反映凝血功能的重要指标^[18-20]。本研究结果显示,DR 组 FIB 水平明显高于 NDR 组(*P* < 0.05),但 NPDR 组和 PDR 组之间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),说明 FIB 水平升高在 DR 发生、发展过程中起着一定的作用,可能诱导 DR 的进展,但具体机制尚未完全明确。凝血功能障碍以及纤溶功能异常可能是 FIB 升高的结果,也可能是 FIB 升高的原因。DR 呈进行性发展,病程受多种因素的影响^[21]。为了提高糖尿病患者的生活质量,避免 DR 的发生,应重视凝血系统的相关检测,并在必要时给予患者相应的抗凝、抗感染治疗。

参考文献

[1] Chu L,Fu G,Zhang M,et al. Identification of urinary biomarkers for type 2 diabetes using bead-based proteomic approach[J]. Diabetes Res Clin Pract,2013,101(2):187-

- 193.
- [2] Congdon NG, Fredman DS, Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today[J]. JAMA, 2003, 290(15):2057-2060.
- [3] Saaddine JB, Honeycutt AA, Narayan KM, et al. Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus; United States, 2005-2050[J]. Arch Ophthalmol, 2008, 126(12):1740-1747.
- [4] Resnikoff S, Pascolini D, Etyaale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002[J]. Bull World Health Organ, 2004, 82(11):844-851.
- [5] Chung SS, Chung SK. Genetic analysis of aldose reductase in diabetic complications[J]. Curr Med Chem, 2003, 10(15):1375-1387.
- [6] Hohman TC, Nishimura C, Robison WG Jr. Aldose reductase and polyol in cultured pericytes of human retinal capillaries[J]. Exp Eye Res, 1989, 48(1):55-60.
- [7] Singh R, Barden A, Mori T, et al. Advanced glycation end-products; a review[J]. Diabetologia, 2001, 44(2):129-146.
- [8] Kaul K, Hodgkinson A, Tarr JM, et al. Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes[J]. Curr Diabetes Rev, 2010, 6(5):294-303.
- [9] MacKinnon JR, O'Brien C, Swa K, et al. Pulsatile ocular blood flow in untreated diabetic retinopathy[J]. Acta Ophthalmol Scand, 1997, 75(6):661-664.
- [10] Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy[J/OL]. Exp Diabetes Res, 2007-04-12[2014-11-12], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1880867/>.
- [11] 苏晓明, 刘载钰, 邓平, 等. 糖尿病性视网膜病变与血清载脂蛋白 B 含量相关性的探讨[J]. 实用眼科杂志, 1988, 6(7):399-401.
- [12] Libby P, Aikawa M, Jain MK. Vascular endothelium and atherosclerosis[J]. Handb Exp Pharmacol, 2006, 176(2):285-306.
- [13] Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders[J]. Blood, 1998, 91(10):3527-3561.
- [14] Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis; epidemiology, pathophysiology, and management[J]. JAMA, 2002, 287(19):2570-2581.
- [15] 李桂英. 糖尿病患者血浆纤维蛋白原及 D-二聚体水平变化及意义[J]. 医学信息, 2010, 23(3):652-653.
- [16] 宁静, 郑剑波. 糖尿病视网膜病变患者血浆脂联素与血管内皮细胞损伤、血小板活化的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23(8):762-764.
- [17] Nigro J, Osman N, Dart AM, et al. Insulin resistance and atherosclerosis[J]. Endocr Rev, 2006, 27(3):242-259.
- [18] Carr ME. Diabetes mellitus; a hypercoagulable state[J]. J Diabetes Complications, 2001, 15(1):44-54.
- [19] Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino R, et al. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease; the insulin resistance atherosclerosis study[J]. Diabetes Care, 2004, 27(3):781-787.
- [20] Lim HS, Blann AD, Lip GY. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin, interleukin-6 and tissue factor in diabetes mellitus; relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention[J]. Circulation, 2004, 109(21):2524-2528.
- [21] Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2000, 23(2):54-64.

(收稿日期:2014-10-05 修回日期:2014-12-10)

(上接第 884 页)

参考文献

- [1] 任静, 姚朱华. 血浆 D-二聚体检测在急性冠脉综合征中的临床价值[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(5):328-331.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(1):3-22.
- [3] 朱永辉. 急性心肌梗死心肌损伤生化标志物检测进展[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(9):995-997.
- [4] Nigam PK. Biochemical markers of myocardial injury[J]. Indian J Clin Biochem, 2007, 22(1):10-17.
- [5] Kemp M, Donovan J, Higham H, et al. Biochemical markers of myocardial injury[J]. Br J Anaesth, 2004, 93(1):63-73.
- [6] 刘玉霞, 韩来新. 电化学发光法与免疫增强比浊法测定肌钙蛋白和肌红蛋白的比较分析[J]. 实验与检验医学, 2010, 28(3):241-242.
- [7] 宋丽芳, 邢喜龙. 胶乳增强免疫比浊法测定肌红蛋白[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(32):4580-4581.
- [8] 宁学玲, 宁学洪, 郭晓华. 肌红蛋白检测心肌梗死型冠心病的研究[J]. 吉林医学, 2010, 31(25):4231-4233.
- [9] Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2):115-126.
- [10] Ramasamy I. Biochemical markers in acute coronary syndrome[J]. Clinica Chimica Acta, 2011, 412(15):1279-1296.
- [11] Hasic S, Jadric R, Kiseljakovic E, et al. Comparison of creatine kinase activity and myoglobin blood level in acute myocardial infarction patients[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2006, 6(1):19-23.
- [12] McCord J, Nowak RM, Hudson MP, et al. The prognostic significance of serial myoglobin, troponin I, and creatine kinase-MB measurements in patients evaluated in the emergency department for acute coronary syndrome[J]. Ann Emerg Med, 2003, 42(3):343-350.

(收稿日期:2014-10-20 修回日期:2015-01-05)