

老年 2 型糖尿病视网膜病变患者炎症指标与抗磷脂抗体水平变化的研究*

江志兰¹, 周桂桃², 周碧芸³, 黄泽棋¹, 邓爱红¹, 沈永坚¹, 姚华尹¹ (1. 广东省佛山市第二人民医院检验科 528000; 2. 广东省佛山市南海区罗村医院检验科 528226; 3. 广东省佛山市南海经济开发区人民医院检验科 528234)

【摘要】 目的 观察老年 2 型糖尿病合并视网膜病变患者血清炎症指标和抗磷脂抗体水平的变化。方法 选择老年 2 型糖尿病患者 104 例, 根据有无视网膜微血管病变分为糖尿病无视网膜病变组(A 组, 32 例)、糖尿病伴非增殖期视网膜病变组(B 组, 42 例)和糖尿病伴增殖期视网膜病变组(C 组, 30 例); 检测各组患者血清中空腹血糖(FBG)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞计数(WBC)和抗心磷脂抗体(ACA)水平, 并对检测结果进行统计学处理和分析。结果 FBG 水平 C 组高于 B 组和 A 组, C、B 2 组与 A 组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), B 组与 C 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); hs-CRP、ACA 水平 C 组均高于 B 组和 A 组, 3 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 而 WBC 水平 3 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 老年 2 型糖尿病患者 hs-CRP、ACA 水平与视网膜病变的严重程度密切相关, 可作为预测老年 2 型糖尿病患者并发视网膜微血管病变的重要指标。

【关键词】 老年人; 2 型糖尿病; 视网膜病变; 炎症反应; 抗磷脂抗体

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.10.013 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)10-1334-02

Changes of inflammatory markers and anti-phospholipid antibody levels in elderly patients with type 2 diabetic retinopathy*

JIANG Zhi-lan¹, ZHOU Gui-tao², ZHOU Bi-yun³, HUANG Ze-qi¹, DENG Ai-hong¹, SHEN Yong-jian¹, YAO Hua-yin¹ (1. Department of Clinical Laboratory, Foshan Municipal Second People's Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Luocun Hospital of Nanhai District, Foshan, Guangdong 528226, China; 3. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Nanhai Economic Development Zone, Foshan, Guangdong 528234, China)

【Abstract】 Objective To observe the changes of serum inflammatory markers and anti-phospholipid antibody levels in elderly patients with type 2 diabetic retinopathy. Methods A total of 104 cases of elderly patients with type 2 diabetes were chosen. According to the condition of retinal microvascular lesions, patients were divided into the diabetes without retinopathy group (A group, $n=32$), diabetes with nonproliferative diabetic retinopathy group (B group, $n=42$) and diabetes with proliferative diabetic retinopathy group (C group, $n=30$). The fasting blood glucose (FBG), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), white blood cell (WBC) and anticardiolipin antibody (ACA) were detected and the detection results were statistically analyzed. Results The level of FBG in group C was higher than that in group B and A, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), and the difference between group B and group C had no statistical significance ($P > 0.05$). The levels of hs-CRP and ACA in group C were significantly higher than those in group B and A, the difference among the three groups had statistical significance ($P < 0.05$). However, the WBC level had no statistically significant difference among the three groups ($P > 0.05$). Conclusion The levels of hs-CRP and ACA in elderly patients with type 2 diabetes are closely related to the severity of retinopathy, which could be used as the important indexes for predicting the retinopathy in elderly patients with type 2 diabetes.

【Key words】 elderly people; type 2 diabetes; retinopathy; inflammation; anti-phospholipid antibody

糖尿病可导致多种并发症, 糖尿病合并视网膜病变(DR)是可以引起糖尿病患者视力严重丧失的常见微血管并发症。近年来, 众多研究结果表明, 慢性炎症反应可加重并促进糖尿病并发症的发生发展^[1]。另有文献报道, 炎症反应可诱导产生抗磷脂抗体(APL), APL 通过各种途径直接或间接诱发血液高凝状态, 引起血栓形成, 发生微血管闭塞, 导致糖尿病慢性并发症的发生^[2]。APL 和炎症反应在引起老年 2 型糖尿病患者 DR 过程中是否相关及其因果关系尚不明确, 本研究通过检测老年 2 型糖尿病合并 DR 患者糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血

糖(FBG)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞计数(WBC)和抗心磷脂抗体(ACA)水平, 探讨炎症指标与 ACA 水平的变化在 DR 发病机制中的作用, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 4 月佛山市第二人民医院眼底病科和内分泌科住院患者 104 例为研究对象, 糖尿病诊断和分型均符合 1999 年世界卫生组织制订的 2 型糖尿病诊断及分型标准^[3], DR 诊断与分期参照 2003 年 9 月 DR 国际临床分级标准^[4]。由固定的眼科医师检查眼底, 以散瞳检眼

* 基金项目: 广东省佛山市医学类科技攻关项目(20138100); 广东省佛山市医学重点专科培育资助项目(Fspsy-2015022)。

作者简介: 江志兰, 女, 本科, 主任技师, 主要从事临床免疫研究。

镜检查结合眼底荧光血管造影,将患者分为 3 组:糖尿病无视网膜病变组(A 组,32 例),男 13 例,女 19 例,年龄(68.90±8.53)岁;糖尿病伴非增殖期视网膜病变组(B 组,42 例),男 19 例,女 23 例,年龄(66.60±6.00)岁;糖尿病伴增殖期视网膜病变组(C 组,30 例),男 14 例,女 16 例,年龄(68.53±7.56)岁。所有患者详细询问病史并检查体格,排除:(1)应激性高血糖、继发性糖尿病和 1 型糖尿病;其他自身免疫性疾病及内分泌疾病等因素导致的糖尿病患者。(2)感染性疾病、肿瘤、血液病、严重肝肾功能不全及应用抗炎药物、免疫抑制剂者。(3)糖尿病酮症酸中毒、糖尿病急性并发症。入选者由住院护士询问并表格登记年龄、性别、身高、体质量、血压、糖尿病病史、药物使用史、既往史等,所有入选者均愿意协助临床医师进行疾病诊断和检验筛查,并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 ACA-IgG 检测试剂购自德国 Aesku 公司,使用 Thermo Multiskan MK3 型酶标仪读数;FBG、hs-CRP、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)检测仪器为 Olympus 公司 AU5400 全自动生化分析仪,使用配套试剂;HbA1c 测定仪器为 ARKRAY 糖化血红蛋白分析仪;血细胞分析仪器为日本 Sysmex 公司 HST-201 全自动血液分析流水线,使用配套血细胞试剂(检测试剂、标准品、校准品及质控品)。

1.3 方法 早晨空腹静脉采血,促凝管抽血分离血清,血清标

本进行 FBG、hs-CRP、TC、TG 检测;同时留取部分血清,-20℃冰冻保存,一批测定 ACA-IgG; EDTA-K₂ 抗凝血,测定 HbA1c,并进行血细胞分析。ACA-IgG 定量检测采用酶联免疫法,ACA-IgG 标准品水平为 0、3、10、30、100、300 GPL/mL,每次试验均做阴性、阳性、临界质控对照,并严格按照试剂盒说明书要求步骤进行操作。FBG 测定采用己糖激酶法;HbA1c 采用高效液相色谱法测定;hs-CRP 测定采用胶乳增强免疫比浊法,每项试验均采用低、高 2 种定值血清随标本做室内质控。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS20.0,试验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况分析 A、B、C 组在年龄、TC、TG 水平等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$);HbA1c 和 FBG 水平 C 组高于 B 组和 A 组,C、B 2 组与 A 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),B 组与 C 组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 各组间 hs-CRP、WBC、ACA 检测结果比较 hs-CRP、ACA-IgG 水平 C 组均高于 B 组和 A 组,3 组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);而 WBC、中性粒细胞水平 A、B、C 3 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	n	男/女(n/n)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	HbA1c(%)	FBG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)
A 组	32	13/19	68.90±8.53	6.90	7.12±0.26	5.21±1.29	1.61±0.95
B 组	42	19/23	66.60±6.00	8.50*	9.49±4.42*	5.43±1.15	1.54±0.67
C 组	30	14/16	68.53±7.56	8.80*	12.61±6.66*	5.25±1.05	1.71±1.06

注:与 A 组比较,* $P < 0.05$ 。

表 2 3 组糖尿病患者炎症指标和 ACA 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)	中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	hs-CRP(mg/L)	ACA-IgG(GPL/mL)
A 组	32	6.90±1.20	4.17±1.01	1.79±1.36	2.50±0.76
B 组	42	7.31±1.70	4.51±1.38	4.43±4.53*	3.62±2.46*
C 组	30	7.32±2.08	4.66±1.69	7.91±3.47*#	7.68±6.73*#

注:与 A 组比较,* $P < 0.05$;与 B 组比较,# $P < 0.05$ 。

3 讨 论

目前我国糖尿病患者日渐增多,老年人糖尿病发病率显著高于一般人群,约为其 3~7 倍^[5]。DR 是糖尿病常见且严重的微血管并发症之一,在 2 型糖尿病患者中发病率为 20%~40%。DR 患者中 8% 的患者致盲。其发病率之高,已成为成人致盲主要原因^[6]。DR 发病机制尚不明确,近年来炎症反应学说在 2 型糖尿病发病机制中备受关注,认为 2 型糖尿病是 1 种自然免疫和低度炎症反应疾病^[7]。高血糖水平可能刺激炎症细胞因子释放^[8],炎症因子 C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等在 DR 的慢性炎症反应中可能起到触发及媒介作用^[9]。hs-CRP 具有炎症因子作用,可刺激视网膜微血管内皮细胞功能紊乱、损伤血管壁,引起局部炎症反应,产生微血管病变,最终导致 DR 发生^[10]。本文检测结果显示:HbA1c 和 FBG 水平在 3 组之间差异显著,C 组>B 组>A 组。A 组 hs-CRP 水平显著低于 B 组和 C 组,3 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);外周血 WBC 和中性粒细胞水平 A、B、C 3 组间

比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。作为炎症反应标志物,在反映老年 2 型糖尿病 DR 过程中,hs-CRP 比外周血 WBC 更为敏感。随着视网膜病变程度加重,hs-CRP 水平进一步升高,视网膜病变程度与 hs-CRP 水平呈显著正相关,提示高血糖水平可能刺激炎症细胞因子释放,炎症反应与 DR 的发生密切相关,hs-CRP 水平亦可反映 DR 的严重程度。

APL 是 1 组能与多种含有磷脂结构抗原物质发生反应的抗体,主要包括 ACA、狼疮抗凝物(LA)及抗磷脂酰丝氨酸、抗磷脂脂酸等抗体。ACA 在 APL 中最常见,是至今为止所知直接诱发血液高凝状态的唯一自身抗体^[11]。DR 是 1 种慢性炎症病变,多种炎症因子及免疫原参与其发生发展过程^[12]。糖尿病患者高血糖、高血脂、高纤维蛋白原可加重细胞膜破坏,血管内皮细胞损伤和病变后可诱导产生 ACA,进一步加重血管壁、细胞膜的损害,促使血栓形成,产生各种慢性并发症^[13]。本研究结果显示,C 组患者 ACA 水平显著高于 B 组和 A 组,3 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。糖尿病患(下转第 1338 页)

为 78.26%，特异度为 96.85%，约登指数为 0.751 1，高于文献 [9] 报道的敏感度 (74.51%)，而特异度 (98.51%) 相近，表明线性探针技术在陕西地区具有较好的适用性。在敏感度和特异度保持不变的情况下，阳性预测值会随着人群耐药率的增高而增高，本研究人群中利福平、异烟肼耐药率及耐多药率相对较高 (23.51%，63/268)、(19.40%，52/268)、(17.16%，46/268)，其阳性预测值分别为 93.33%、89.80%、83.72%，因耐多药检测结果的准确性影响着患者治疗方案的选择，将线性探针技术应用与耐多药高危人群的诊断将更有意义。本研究结果表明线性探针技术对 MDR-TB 具有较高的诊断价值

MDR-TB 是当前陕西地区结核病控制的重点，线性探针耐多药检测技术的敏感性和特异性高，检测时间短，为 MDR-TB 的早期诊断和治疗提供了可能。应用新的快速耐药检测技术，将对陕西地区未来 MDR-TB 控制具有重要意义。此外开展线性探针耐多药检测技术需要建立标准临床基因扩增实验室，对实验室人员技术水平的要求也相对较高^[11]，鉴于本地区各级结核病实验室的基本情况，与县区级结核病实验室相比，该项技术更适合在地市级及以上的结核病实验室应用。

参考文献

[1] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告 [J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.

[2] Prasad R, Gupta N, Singh M. Multidrug resistant tuberculosis: trends and control [J]. Indian J Chest Dis Allied Sci, 2014, 56(4): 237-246.

[3] 张贺秋, 赵雁林. 现代结核病诊断技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 3-5.

[4] Ezati N, Lukoye D, Wampande EM, et al. The Mycobacterium tuberculosis Uganda II family and resistance to

first-line anti-tuberculosis drugs in Uganda [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14(1): 703.

[5] Ali IF, Babak F, Fazlollah MS, et al. Rapid detection of MDR-Mycobacterium tuberculosis using modified PCR-SSCP from clinical Specimens [J]. Asian Pac J Trop Biomed, 2014, 4(1): 165-170.

[6] 赵雁林. 结核病实验室诊断技术培训教程 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 184-188.

[7] 赵雁林, 王黎霞. 结核分枝杆菌药物敏感性试验标准化操作程序及质量保证手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 25.

[8] Imperiale BR, Di Giulio AB, Adrián Cataldi A, et al. Evaluation of Mycobacterium tuberculosis cross-resistance to isoniazid, rifampicin and levofloxacin with their respective structural analogs [J]. J Antibiot (Tokyo), 2014, 67(11): 749-754.

[9] 李强, 欧喜超, 夏辉, 等. Genotype MTBDR plus 快速耐药诊断方法在地市级结核病医院应用的评估研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2013, 14(1): 35-38.

[10] Mitarai S, Kato S, Ogata H, et al. Comprehensive multi-center evaluation of a new line probe assay kit for identification of Mycobacterium species and detection of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis [J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(3): 844-890.

[11] 李强, 夏辉, 欧喜超, 等. 应用线性探针技术与传统药敏试验检测耐药结核病的成本比较 [J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(3): 187-190.

(收稿日期: 2015-10-20 修回日期: 2015-12-28)

(上接第 1335 页)

者血清中 ACA 水平随着视网膜微血管病变的进展而升高，增殖期视网膜病变的糖尿病患者 ACA 水平升高更为显著，提示 ACA 可能参与 DR 发病过程，ACA 进行性增高可能预示 DR 进展程度，对判断病情有一定参考价值。

综上所述，本研究结果显示 HbA1c、FBG、hs-CRP、ACA 的水平变化与 DR 的严重程度密切相关，检测这些指标对临床及糖尿病并发症早期预防、治疗和风险评估有重要意义。

参考文献

[1] 赵冬, 王旭红. IFG、IGT、IGR 患者血清高敏 C 反应蛋白及胰岛素抵抗指数变化的临床研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(4): 333-335.

[2] 杜志强, 郝斌, 曹文东, 等. 抗磷脂抗体促血栓形成的机制 [J]. 中日友好医院学报, 2011, 25(4): 244-246.

[3] 叶任高, 陆再英. 内科学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 797-798.

[4] Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scale [J]. Ophthalmology, 2003, 110(9): 1677-1682.

[5] 陈刚, 俞茂华, 夏燕萍. 老年糖尿病患者 GAD 抗体检测的

意义 [J]. 中国老年保健医学, 2007, 5(4): 5-7.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 2013 年版 [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 7(6): 47-49.

[7] 盛志新, 谢丹红. 炎症与 2 型糖尿病的关系 [J]. 新医学, 2008, 39(5): 345-347.

[8] 谢驰, 张兴兵, 方严. C 反应蛋白、糖化血红蛋白与 2 型糖尿病视网膜病变的关系 [J]. 临床眼科杂志, 2011, 19(2): 130-132.

[9] 王伟超, 张洁, 王虹, 等. 社区中老年糖尿病视网膜病变患者泪液 IL-6 与血液 HbA1c 关系分析 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(18): 3081-3087.

[10] 徐晓鹤, 陈晓隆, 刘鹤南. 炎症反应及细胞因子与糖尿病视网膜病变 [J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(11): 2163-2164.

[11] 张弛, 徐劲, 张鹏飞. 同型半胱氨酸、抗心磷脂抗体与脑血栓形成的相关性研究 [J]. 安徽医学, 2011, 32(2): 146-148.

[12] 兰文, 陆燕, 王春红, 等. 糖尿病视网膜病变炎症的研究新进展 [J]. 眼科新进展, 2013, 33(2): 197-200.

[13] 马云青, 吴冬科. 老年 2 型糖尿病患者抗心磷脂抗体水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2009, 49(44): 50-51.

(收稿日期: 2015-12-11 修回日期: 2016-01-24)