

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.10.010

ApoB/ApoA1与糖尿病视网膜病变继发玻璃体积血的相关性研究

但玉娇 张凌 陈彬

【摘要】 目的 探讨 ApoB/ApoA1 与糖尿病视网膜病变 (DR) 继发玻璃体积血 (VH) 的相关性。方法 收集 2021 年 8 月至 2022 年 12 月的 187 例 DR 患者, 分为 VH 组 (96 例) 及非 VH 组 (91 例), 对比两组患者临床基本资料, 并采用 Logistic 回归分析 DR 继发 VH 的危险因素。结果 两组的年龄、性别、病程、BMI、高血压病史、吸烟、饮酒之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。VH 组空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 A_{1c} (HbA_{1c})、胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、ApoB/ApoA1 及血清纤维蛋白原 (FIB) 高于非 VH 组 ($P < 0.05$), 而 TG、APTT、PT、TT 在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。HbA_{1c} [OR=1.438 (1.179~1.864)], ApoB/ApoA1 [OR=25.274 (5.699~112.092)] 及 FIB [OR=1.471 (1.022~2.118)] 是 VH 发生的影响因素 ($P < 0.05$)。结论 HbA_{1c}、ApoB/ApoA1 及 FIB 与 VH 密切相关, 监测血糖、血脂、凝血功能, 及时干预, 可以使 DR 病程进展得到延缓, 降低 VH 的发生率。

【关键词】 载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1; 糖尿病视网膜病变; 玻璃体积血; 血糖; 血脂; 凝血功能

Study of the correlation between ApoB/ApoA1 and vitreous hemorrhage secondary to diabetic retinopathy Dan Yujiao, Zhang Ling, Chen Bin. Department of Ophthalmology, Leshan People's Hospital, Leshan 614000, China
Corresponding author, Chen Bin, E-mail: binchen9896@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the correlation between ApoB/ApoA1 and vitreous hemorrhage (VH) secondary to diabetic retinopathy (DR). **Methods** 187 patients with DR from August 2021 to December 2022 were recruited and divided into VH ($n=96$) and non-VH groups ($n=91$). Baseline data were compared between two groups. The risk factors of VH secondary to DR were analyzed by Logistic regression analysis. **Results** There were no significant differences in age, gender, course of disease, body mass index (BMI), history of hypertension, smoking and drinking between two groups (all $P > 0.05$). In the VH group, fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), ApoB/ApoA1 and Fibrinogen (FIB) were significantly higher compared with those in the non-VH group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$), while there were no significant differences in TG, APTT, PT and TT between two groups (all $P > 0.05$). HbA_{1c} (OR=1.438 (1.179-1.864)), ApoB/ApoA1 (OR=25.274 (5.699~112.092)) and FIB (OR=1.471 (1.022~2.118)) were the risk factors for VH (all $P < 0.05$). **Conclusions** HbA_{1c}, ApoB/ApoA1 and FIB are closely related to VH. Monitoring blood glucose, lipid and coagulation and timely intervention can delay the progression of DR and reduce the incidence of VH.

【Key words】 ApoB/ApoA1; Diabetic retinopathy; Vitreous hemorrhage; Blood glucose; Blood lipid; Coagulation

糖尿病是一种体内高血糖的代谢疾病, 同时存在脂代谢紊乱, 从而造成细胞功能障碍及血管损伤, 糖尿病视网膜病变 (DR) 是主要并发症之一, 严重影响我国 40 岁以上人群视力^[13]。随着 DR 病情进展, 来自视网膜或脉络膜的新生血管破裂, 血液渗入玻璃体腔, 发生玻璃体积血 (VH),

导致视力急剧下降, 严重影响生活质量^[46]。

目前, VH 发病机制尚未完全清楚, 研究表明高脂血症对 DR 的发生发展有至关重要的作用, 其中, 载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 (ApoB/ApoA1) 与 DR 发展密切相关, 并且可作为预测及治疗 DME 的重要指标^[78]。而 DR 患者出现血小板凝集、黏附

异常,可能由于DR患者体内糖、脂代谢紊乱,造成血小板凝集,凝血功能受到影响,由此我们推测VH的发生发展过程与脂代谢、凝血功能有关^[9]。然而当前关于VH的发生与脂代谢、凝血功能差异的研究尚且不足,因此本研究将VH患者的血脂、凝血指标与非VH进行对比,探讨该类指标在DR患者中的临床意义^[10]。了解VH的保护因素与危险因素,减少VH引起失明的概率,从而探索VH的早期发病机制,寻找治疗方法,延缓DR病程进展,提高人们生活质量。

对象与方法

一、研究对象

回顾性分析2021年8月至2022年12月就诊于乐山市人民医院的DR患者,样本量的计算采用估算法,按照研究变量数的10倍估算,需要180例,最终实际纳入187例,其中男101例、女86例。纳入标准:经内科确诊2型糖尿病;根据患者眼底荧光素血管造影(FFA)结果确诊为非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR)或增殖期糖尿病视网膜病变(PDR),双眼DR严重程度不等者,以病变严重侧为准;年龄40~65岁。排除标准:近期服用降脂、抗凝、溶栓药物,合并全身严重疾病。研究对象根据是否发生VH,分为VH组(96例)和非VH组(91例,含NPDR和PDR患者)。本研究获得医院伦理委员会批准(审批号:LYLL[2023]KY034),并豁免知情同意。

二、观察指标

分别记录DR患者年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒、高血压病史、空腹血糖(FBG)、糖尿病病程、血脂相关指标[甘油三酯(TG)、总胆固醇

(TC)、HDL-C、LDL-C、ApoB/ApoA1]、凝血四项[血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血清纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)]。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0进行统计分析,定量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐时组间比较采用 t 检验,方差不齐时组间比较采用校正 t 检验。定性资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用Logistic回归(向后逐步法)分析DR继发VH的危险因素, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结果

一、VH组与非VH组DR患者基本资料比较

两组总体平均年龄为(54.05 ± 6.50)岁。非VH组中NPDR 52例,PDR 39例,NPDR与PDR患者基本特征差异无统计学意义,故统一纳入非VH组,与VH组进行分析比较。VH组与非VH组的性别、年龄、病程、BMI、吸烟、饮酒、高血压病史差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。VH患者FBG、HbA_{1c}高于非VH患者(P 均 < 0.05)。见表1。

二、VH组与非VH组DR患者血脂指标的比较

VH组的TC、HDL-C、LDL-C及ApoB/ApoA1水平均较非VH组高,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05),而两组间TG差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

三、VH组与非VH组DR患者凝血指标的比较

VH组与非VH组间FIB差异有统计学意义($P < 0.05$),而PT、APTT、TT差异无统计学意义

表1 DR患者基本特征

变量	VH组(96例)	非VH组(91例)	χ^2/t	P 值
性别/(男/女)	48/48	53/38	1.278	0.258
年龄/岁	53.65 ± 6.48	54.48 ± 6.53	-0.880	0.380
病程/年	10.48 ± 6.13	10.34 ± 6.46	0.150	0.881
BMI/(kg/m ²)	24.33 ± 2.79	24.10 ± 2.59	0.591	0.555
吸烟史/例(%)	16(16.7)	24(26.4)	2.618	0.106
饮酒史/例(%)	15(15.6)	20(22)	1.239	0.266
高血压病/例(%)	47(49)	45(49.5)	0.005	0.946
FBG/(mmol/L)	10.34 ± 3.54	8.29 ± 2.87	4.629	<0.001
HbA _{1c}	9.25% ± 1.87%	8.43% ± 1.54%	4.312	<0.001

(P 均 >0.05)。见表3。

四、DR继发VH的危险因素分析

采用Logistic回归分析DR继发VH的危险因素,以VH为因变量(VH组=1,非VH组=0),将表1、2、3中 $P<0.05$ 的FPG、HbA_{1c}、TC、HDL-C、LDL-C、ApoB/ApoA1及FIB设为连续型自变量,采用逐步Logistic回归分析筛选变量,结果显示:HbA_{1c}、ApoB/ApoA1及FIB是DR病情进展为VH的危险因素($P<0.05$)。见表4。

讨 论

血糖控制不佳是导致DR发生的危险因素,但血脂、凝血相关指标是否是DR进展至VH的危险因素还值得探讨,故本研究纳入VH和非VH患者进行对比,发现HbA_{1c}、ApoB/ApoA1及FIB是引起VH的独立危险因素。

HbA_{1c}属于血红蛋白非酶促糖基化产物,受体内血糖水平的影响,主要反映糖尿病患者近3月血糖控制情况^[4,11]。本研究中发现VH组HbA_{1c}、FPG高于非VH组,并且HbA_{1c}是VH发生的危险因素,与吕欣等^[12]研究结果一致。虽然两组患者年龄无统计学差异,但有研究表明DR患者发生VH的年

龄趋于年轻化,糖尿病确诊年龄越小,发生VH风险越高,病情越重,所以严格控制血糖对预防VH具有重要意义^[13]。

高脂血症是DR重要的危险因素之一,血脂升高通过非酶促糖基化通路引起脂质过氧化产物累积,增加血液黏稠度、血浆脂蛋白渗出、血管内皮功能紊乱,导致视网膜组织缺血、缺氧,进而引起眼底微血管病变^[14-16]。HDL主要由ApoA1组成,是一种促进胆固醇代谢的磷脂质的血清蛋白,而LDL主要由ApoB组成,是一种促进动脉硬化的脂蛋白,LDL与HDL均在两组患者中体现差异^[4,17]。目前已有研究证实ApoB/ApoA1对心血管疾病、糖尿病血管病变有重要的独立预测作用,ApoA具有抗血管生成作用,而ApoB可能通过释放毒素损害视网膜血管细胞,加重DR进展,ApoB/ApoA1升高与DR病程进展密切相关^[18-19]。本研究显示ApoB/ApoA1是DR进展至VH的危险因素,表明ApoB/ApoA1与VH密切相关,并且ApoB及ApoA1不受进食、药物等因素影响,因此,重视ApoB/ApoA1对DR患者的影响,加强血脂管理,有利于延缓VH的发生发展^[20]。

FIB是糖尿病患者血液黏度的主要决定因素,在DR患者中,高FIB水平和血管内压力导致血液黏度增加,其中FIB可能参与微血管炎症和闭塞,

表2 VH组与非VH组DR患者血脂指标比较($\bar{x}\pm s$)

变 量	VH组(96例)	非VH组(91例)	t 值	P 值
TC/(mmol/L)	5.20±1.43	4.63±1.17	2.980	0.003
TG/(mmol/L)	2.19±1.53	1.99±1.38	0.994	0.347
HDL-C/(mmol/L)	1.16±0.28	1.28±0.38	-2.187	0.030
LDL-C/(mmol/L)	3.20±1.32	2.75±1.03	2.624	0.009
ApoB/ApoA1	0.85±0.29	0.64±0.21	5.705	<0.001

表3 VH组与非VH组DR患者凝血指标比较($\bar{x}\pm s$)

变 量	VH组(96例)	非VH组(91例)	t 值	P 值
PT/s	11.16±0.89	11.28±1.02	-0.835	0.405
APTT/s	27.35±4.11	27.07±4.66	0.429	0.668
TT/s	17.56±1.10	17.57±0.92	-0.074	0.941
FIB/(g/L)	3.90±0.97	3.57±1.01	2.222	0.027

表4 DR继发VH危险因素的Logistic回归分析

变 量	B	SE	Wald χ^2	P 值	OR(95%CI)
HbA _{1c}	0.394	0.117	11.362	0.001	1.438(1.179~1.864)
ApoB/ApoA1	3.230	0.760	18.061	<0.001	25.274(5.699~112.092)
FIB	0.386	0.186	4.313	0.038	1.471(1.022~2.118)

从而加速 DR 进展, 发生 VH^[21-23]。有研究报道在 DR 患者中, FIB 是导致牵拉性视网膜脱离的重要因素之一, 而在本研究中 VH 组 FIB 水平高于非 VH 组, 并且 FIB 是 VH 发生的危险因素, 可能原因是高血糖损伤视网膜内皮细胞, 激活凝血系统, 纤溶活性降低并形成视网膜血栓, 凝血功能受到一定影响, 抗凝血功能增加, 从而增加 FIB 水平^[24-25]。在相关文献中报道凝血-纤溶系统的失衡是长期高血糖导致的结果, 血液的高凝状态可能是 DR 致病的重要机制^[26]。因此, DR 患者治疗及随访过程中, 监测凝血指标对 VH 的预防也有重要的临床意义。

综上所述, HbA_{1c}、ApoB/ApoA1 及 FIB 是 DR 患者病情进展为 VH 的危险因素, 因此, 在临床中, 对于糖尿病患者, 需规律监测血糖、血脂、凝血指标, 积极控制, 从而延缓 DR 病程进展, 降低 VH 的发生。

参 考 文 献

- [1] Cui M, Wu X, Mao J, et al. T2DM self-management via smartphone applications: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2016, 11 (11): e0166718.
- [2] Thomas R L, Dunstan F D, Luzio S D, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99 (1): 64-68.
- [3] 姜宇欣. 糖尿病性视网膜病变的发病机制及治疗进展. *上海医药*, 2020, 41 (11): 61-64.
- [4] 刘青, 宁超, 杨捷玲, 等. 影响 2 型糖尿病视网膜病变发生玻璃体体积血的危险因素分析. *国际眼科杂志*, 2019, 19 (9): 1594-1597.
- [5] Tso M O M, Suarez M J, Eberhart C G. Pathologic study of early manifestations of polypoidal choroidal vasculopathy and pathogenesis of choroidal neo-vascularization. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2018, 11: 176-180.
- [6] Fassbender J M, Ozkok A, Canter H, et al. A comparison of immediate and delayed vitrectomy for the management of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016, 47 (1): 35-41.
- [7] Kumar B, Kowluru A, Kowluru R A. Lipotoxicity augments glucotoxicity-induced mitochondrial damage in the development of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (5): 2985-2992.
- [8] 王真艳, 陈晓莉, 李雪瑶, 等. 血清脂蛋白比值与糖尿病黄斑水肿发生及严重程度相关性分析. *眼科*, 2019, 28 (6): 451-453.
- [9] 田晓琴, 宋琳琳, 秦迎雪. 2 型糖尿病患者并发微血管病变的危险因素分析. *新乡医学院学报*, 2023, 40 (3): 262-267.
- [10] 张凤俊, 李晶明, 刘秋平. 糖尿病视网膜病变发病机制及潜在治疗研究进展. *眼科新进展*, 2020, 40 (7): 677-685.
- [11] 周卓琳, 毕春潮, 邵娟, 等. 血脂、血糖代谢水平及血压水平与糖尿病视网膜病变的相关性分析. *实用临床医药杂志*, 2020, 24 (10): 49-52.
- [12] 吕欣, 薛慧, 朱淑芹, 等. 2 型糖尿病视网膜病变患者血红蛋白糖化指数和尿白蛋白/肌酐比值变化的意义研究. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30 (11): 812-816.
- [13] 许领先, 王晨光, 陈晨, 等. 年轻糖尿病患者视网膜病变的临床特点及研究进展. *新医学*, 2021, 52 (3): 170-174.
- [14] 徐燕, 陶国琴. 血糖、血脂水平与糖尿病视网膜病变患者视力损害的相关性研究. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26 (2): 230-233.
- [15] 伍俊, 文智伟, 黄海涛. 增生性糖尿病性视网膜病变患者房水细胞因子的改变及与血糖的相关性分析. *临床眼科杂志*, 2016, 24 (1): 18-20.
- [16] 韩昌婧, 郑志. 血脂紊乱与糖尿病视网膜病变相关性研究现状与进展. *中华眼底病杂志*, 2016, 32 (2): 210-212.
- [17] 谷君, 邓文娟, 左丽娟, 等. 2 型糖尿病视网膜病变患者血清 Fractalkine 与血脂、血糖的相关性研究. *中国现代医学杂志*, 2017, 27 (1): 86-89.
- [18] 王晓旭, 徐丹. apoB/apoA1 比值与冠心病患者冠脉病变及预后相关性的研究. *重庆医科大学学报*, 2018, 43 (8): 1041-1046.
- [19] Kalaivani V, Jaleel A. Apolipoprotein (a), an enigmatic anti-angiogenic glycoprotein in human plasma: a curse or cure? *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104858.
- [20] 韩士彬, 郭东亮, 韦梦慈. Hcy、ApoB/ApoA1 与 UACR 与糖尿病肾病患者动脉粥样硬化及心血管事件的关系. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15 (6): 1007-1011.
- [21] Azad N, Agrawal L, Emanuele N V, et al. Association of PAI-1 and fibrinogen with diabetic retinopathy in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care*, 2014, 37 (2): 501-506.
- [22] Bertram B, Wolf S, Kaufhold F, et al. Rheologische Befunde bei Patienten mit Retinopathia diabetica [Rheologic findings in patients with diabetic retinopathy]. *Fortschr Ophthalmol*, 1991, 88 (4): 321-325.
- [23] Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E, et al. Association of plasma fibrinogen level and blood pressure with diabetic retinopathy, and renal complications associated with proliferative diabetic retinopathy, in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 1999, 16 (6): 522-526.
- [24] Wei Q, Zhang T, Jiang R, et al. Vitreous fibronectin and fibrinogen expression increased in eyes with proliferative diabetic retinopathy after intravitreal anti-VEGF therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (13): 5783-5791.
- [25] 陈宏海. 糖尿病患者凝血四项合并血检验检测的临床意义探析. *中国医药指南*, 2019, 17 (22): 73-74.
- [26] 李梦璐, 项贵明. 不同时期糖尿病视网膜病变中血栓弹力图的分析. *临床眼科杂志*, 2023, 31 (1): 23-26.

(收稿日期: 2023-07-02)

(本文编辑: 郑巧兰)