

[doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2010.01.027]

· 临床研究 ·

糖尿病视网膜病变与血清胆红素水平的关系

苏志燕 杨金奎* 张琳

(首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科)

【摘要】 目的 探讨糖尿病患者视网膜病变与血清胆红素水平的关系。方法 选取首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科2005年6月至2008年5月住院的Ⅱ型糖尿病患者664例,根据眼底检查结果分为无视网膜病变(non-diabetic retinopathy, NDR)组和视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)组,比较2组患者血清胆红素水平的差异。应用多因素非条件Logistic回归分析法对其危险因素建立方程。结果 DR组患者胆红素水平低于NDR组患者($P < 0.01$),以糖尿病视网膜病变为因变量行Logistic回归分析显示病程($OR = 1.011$)、血清低密度脂蛋白水平($OR = 1.450$)和收缩压($OR = 1.011$)是其独立危险因素,血清胆红素水平($OR = 0.909$)是其保护性因素。结论 胆红素水平与糖尿病视网膜病变的发生发展相关,应重视胆红素的抗氧化作用。

【关键词】 糖尿病视网膜病变;氧化应激;血清胆红素;眼底照相

【中图分类号】 R 587.1

Relationship between Diabetic Retinopathy and Serum Bilirubin Level

SU Zhi-yan, YANG Jin-kui*, ZHANG Lin

(Department of Endocrinology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the relationship between diabetic retinopathy and serum bilirubin level. **Methods** Six hundreds and sixty-four hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus from June 2005 to May 2008 were enrolled in this study. All subjects in this study were divided into two groups based on the results of fundus examination: non-diabetic retinopathy (NDR) group and diabetic retinopathy (DR) group. Serum bilirubin levels of two groups were determined and compared. Multivariate Logistic regression analysis was performed to estimate the odd ratios of all risk factors. **Results** The serum bilirubin level of DR group is lower than NDR group ($P < 0.01$). Logistic regression analysis showed that the duration ($OR = 1.011$), LDL-C level ($OR = 1.450$) and systolic blood pressure ($OR = 1.011$) were independent risk factors of incidence of diabetic retinopathy, and serum bilirubin was a protective factor ($OR = 0.909$). **Conclusion** Bilirubin level and diabetic retinopathy have some relationship. Attention should be paid to the antioxidant role of bilirubin.

【KEY WORDS】 diabetic retinopathy; oxidative stress; serum bilirubin; fundus photography

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病严重的微血管并发症,已成为我国成人致盲的主要原因之一。高血糖可导致氧化应激(oxidative stress)反应,对糖尿病视网膜病变的发生发展有一定作用。胆红素是天然的内源性抗氧化剂,能对抗氧化应激反应,可能对糖尿病视网膜病变有一定的保护作用。本研究比较了有无视网膜病变的糖尿病患者血清胆红素的改变,旨在观察糖尿病视网膜病变与血清胆红素之间的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科

2005年6月至2008年5月住院的Ⅱ型糖尿病患者664例,其中男性327例,女性337例,年龄40~80岁,所有受试者均符合1999年WHO制订的Ⅱ型糖尿病诊断标准。

依眼底照相结果,将664例Ⅱ型糖尿病患者分为无视网膜病变(non-diabetic retinopathy, NDR)组(380例)和视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)组(284例)。排除标准:存在心肺、血液系统疾病者、急性脑血管病者、近期做手术者和急性感染及其他处于应激状态者,肝功能异常者[血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)或血清门冬氨酸氨基转移酶(AST) > 40 U/L]和肾功能异常者(血肌酐 $> 107 \mu\text{mol/L}$)。

1.2 检查方法

1.2.1 体格检查

记录患者年龄、性别、病程等一般资料,测量身

* Corresponding author, E-mail: yangjk@trhos.com

高、体质量、腰围、臀围和血压,计算体质量指数(body mass index, BMI)和腰臀比(waist to hip ratio, WHR)。

1.2.2 生化指标检测

受检者晚餐后禁食 10 ~ 14 h,次日空腹采静脉血,3 h 内分离血清,采用美国 Beckman Coulter 自动生化分析仪,以酶法测定血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)与直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)含量,间接胆红素(indirect bilirubin, IDBIL)含量由 TBIL 减去 DBIL 得出。同时检测血脂、血糖、尿酸等其他生化指标;用高压液相法测定糖化血红蛋白含量(HbA1c)(美国 BIO-RAD)。

1.2.3 眼底检查

由 1 名经培训的技术员,使用 CR-45NM 免散瞳眼底照相机拍摄 45°眼底后极部彩色照片,依 2002 年国际糖尿病视网膜病变分级标准进行诊断^[1]。

1.3 统计学方法

所有数据用 SPSS 11.5 统计学软件进行处理,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)或 M(QR)表示,2 组间比较用 *t* 检验(非正态分布数据经对数转化为正态),不能转化为正态的数据使用秩和检验。多因素分析采用非条件 Logistic 逐步回归法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

NDR 组与 DR 组基本资料的比较结果显示,DR 组患者的病程、直接胆红素和间接胆红素含量、吸烟者比例和三酰甘油(TG)水平均低于 NDR 组患者,差异有统计学意义($P < 0.01$),而血清总胆固醇水平、低密度脂蛋白-胆固醇水平和收缩压均高于 NDR 组患者,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)(表 1)。

对糖尿病视网膜病变危险因素的 Logistic 回归分

表 1 NDR 组与 DR 组基本资料比较
Tab. 1 Comparison of basic information between patients of NDR group and DR group($\bar{x} \pm s$)

Item	NDR group	DR group
Case/(Male/Female)	380(208/172)	284(119/165)
Age/year	59.47 ± 10.05	60.00 ± 9.28
Duration/year	7.11 ± 6.23	11.92 ± 7.53*
TBIL/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	15.46 ± 5.57	12.68 ± 4.56*
Male/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	16.84 ± 5.65	14.10 ± 5.42*
Female/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	13.79 ± 5.00	11.66 ± 3.49*
DBIL/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.11 ± 1.29	2.67 ± 1.12*
Male/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.38 ± 1.33	2.92 ± 1.33*
Female/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.79 ± 1.16	2.49 ± 0.89*
IDBIL/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	12.35 ± 4.89	10.02 ± 4.04*
Male/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	13.47 ± 4.91	11.18 ± 4.77*
Female/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	11.00 ± 4.52	9.18 ± 3.17*
Ratio of smoker/%	36.05	28.66*
BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	25.02 ± 3.65	24.74 ± 3.96
WHR	0.92 ± 0.065	0.92 ± 0.061
HbA1c/%	9.17 ± 2.24	9.28 ± 2.09
TG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.48(1.06-2.17)	1.90(1.22-2.54)*
TC/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.78 ± 0.95	5.18 ± 1.13*
HDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.19 ± 0.43	1.22 ± 0.39
LDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.04 ± 0.84	3.39 ± 0.94*
UA/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	306.71 ± 80.59	311.53 ± 80.30
SBP/mmHg Δ	130(120-140)	141(128-153)*
DBP/mmHg Δ	80(70-85)	80(70-90)

☆ $P < 0.05$, ★ $P < 0.01$ vs group of NDR; NDR: Non-diabetic retinopathy; DR: Diabetic retinopathy; TBIL: Total bilirubin; DBIL: Direct bilirubin; IDBIL: Indirect bilirubin; BMI: Body mass index; WHR: Waist to hip ratio; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Light-density lipoprotein cholesterol; UA: Uremia; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Δ 1 mmHg = 0.133 kPa.

析结果显示,以 DR 为因变量,性别、年龄、病程、BMI、WHR、糖化血红蛋白(HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、TG、总胆红素(TBIL)、尿酸(UA)和收缩压(SBP)水平为自变量,行 Logistic 逐步回归分析,结果显示病程、LDL-C 和 SBP 是 DR 的独立危险因素, TBIL 是保护性因素(表 2)。

表 2 糖尿病视网膜病变危险因素 Logistic 回归分析
Tab. 2 Logistic regression analysis of risk factors for diabetic retinopathy

Risk factor	B	SE	Wald	P	OR	95% CI for OR
Duration	0.090	0.013	47.554	0.000	1.011	1.001-1.020
TBIL	-0.095	0.019	25.591	0.000	0.909	0.876-0.943
LDL-C	0.373	0.100	13.928	0.000	1.452	1.194-1.765
SBP	0.011	0.005	5.168	0.023	1.011	1.004-1.020
Constant	-2.435	0.737	10.934	0.001	0.088	

TBIL: Total bilirubin; LDL-C: Light-density lipoprotein cholesterol; SBP: Systolic blood pressure.

3 讨论

糖尿病视网膜病变是糖尿病微血管合并症之一,

其发病机制错综复杂,有学者认为与氧化应激有关。高血糖可导致细胞内氧自由基增多,大量消耗抗氧化剂,引起视网膜内皮细胞和周细胞的损伤,甚至引

起细胞凋亡;氧化应激还可引起神经节细胞层的损伤和血-视网膜屏障的渗漏,上述原因的共同作用结果可导致糖尿病视网膜病变的发生发展。

近年来研究^[2]表明,胆红素是体内一种天然抗氧化剂,可对抗氧化应激。Yachie A 等^[3]研究表明,生理浓度下的胆红素具有强抗氧化性,可防止 LDL 脂质过氧化,1 mol/L 直接胆红素能够清除 2 mol/L 过氧化自由基。Stocker R^[2]的研究揭示,胆红素具有比维生素 E 更强的抗氧化作用,其含有的延伸共扼双键体系和活化氢原子能够清除自由基。

目前鲜见胆红素与糖尿病视网膜病变关系的研究报道。本研究结果显示,DR 组患者的血清胆红素水平显著低于 NDR 组患者,血清胆固醇尤其是低密度脂蛋白胆固醇水平显著高于 NDR 组,差异均具有统计学意义。Logistic 回归分析显示,病程、低密度脂蛋白胆固醇和收缩压水平是其独立危险因素,胆红素水平是其保护性因素。

有研究^[4]表明男性的血清胆红素水平较女性高,本研究中 DR 组与 NDR 组患者性别比例不同,为避免误差,分别比较了不同组别中不同性别患者胆红素水平的差异。结果显示,DR 与 NDR 组不同性别患者之间胆红素水平的差异均有统计学意义。

吸烟与氧化应激相关,Perlstein T S 等^[5]的研究提示,在下肢血管病变的患者中,吸烟者的血清胆红素水平明显低于不吸烟者。本研究中 NDR 组患者吸烟者所占比例较 DR 组高,可排除吸烟引起的假阳性结果。

本研究结果提示,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对抗氧

化应激的能力有关。胆红素能捕获和清除氧自由基,阻止白蛋白结合脂肪酸的氧化,保护脂类和蛋白质免受氧自由基的损伤,抑制脂质过氧化物的形成。但胆红素水平与糖尿病视网膜病变是否存在剂量依赖性负性关系?除抗氧化作用外其保护作用是否还存在其他途径?胆红素水平受哪些因素影响?适当提高胆红素水平对糖尿病视网膜病变是否有益等均尚需进一步深入研究的问题。

4 参考文献

- [1] 全国眼底病协作组. 糖尿病视网膜病变分期标准[J]. 中华眼科杂志, 1985, 21: 113.
- [2] Stocher R, Glazer A N, Ames B N. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1987, 84: 5918-5922.
- [3] Yachie A, Niida Y, Wada T, et al. Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme genase-1 deficiency[J]. J Clin Invest, 1999, 103: 129-135.
- [4] 易娟, 汤海燕, 高燕华. 深圳市健康人群胆红素浓度分布及参考范围调查[J]. 中国热带医学, 2007, 7: 1019-1021.
- [5] Perlstein T S, Pande R L, Beckman J A, et al. Serum total bilirubin level and prevalent lower-extremity peripheral arterial disease: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28: 166-172.

(收稿日期: 2009-02-15)

编辑 李菁锦