

引文格式:吴京阳,刘磊,耿金,柳力敏,陈蕾. eGFR 作为糖尿病视网膜病变预警因子的研究[J]. 眼科新进展,2014, 34(8):740-744. doi:10.13389/j.cnki.rao.2014.0203

【应用研究】

# eGFR 作为糖尿病视网膜病变预警因子的研究

吴京阳 刘磊 耿金 柳力敏 陈蕾

## Study on estimated GFR as predictor of DR

WU Jing-Yang, LIU Lei, GENG Jin, LIU Li-Min, CHEN Lei

【Key words】diabetic retinopathy; glomerular filtration rate; risk factors

【Abstract】Objective To examine the relationship between the glomerular filtration rate (GFR) and prevalence of diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus, and determine whether estimated GFR (eGFR) could be used as a predictor of DR. Methods A total of 1613 T2DM patients were included in this study. All subjects voluntarily accepted biochemical and eye examinations. A trained ophthalmologist examined the patients using ophthalmoscopy and fundus photography to diagnose DR. EmpowerStats software program was used to assess the potential relationship between DR and GFR. Results Among the 1613 participants, 550 (34.1%) patients suffered from DR. The patients with or without DR were grouped, statistically significant differences were detected for age, history of DM, duration of DM, fasting blood-glucose (FBG) and 2hPG, hemoglobin A1c (HbA1c), total cholesterol (TC), systolic blood pressure (SBP), eGFR, Scr, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) between the DR and non-DR groups. The multivariate analysis revealed that the factors associated with DR include age, duration of DM, HbA1c, SBP, DBP, HDL-C, and eGFR. Interestingly, eGFR was negatively correlated with DR. The results of the saturation effect analysis suggested that the risk of DR in diabetic patients significantly increased when the eGFR was lower than  $99.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ . Conclusion eGFR is negatively correlated with DR. Our data suggests that a eGFR of  $99.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  or lower may be helpful for predicting the onset of DR in diabetic patients. Thus, the evaluation of eGFR has clinical significance for the early diagnosis of DR.

[Rec Adv Ophthalmol, 2014, 34(8):740-744]

作者简介:吴京阳,女,1986年8月出生,辽宁沈阳人,硕士。主要从事眼底病,尤其是糖尿病视网膜病变方面的研究。联系电话:024-83282630; E-mail: garfieldyangl@163.com

About WU Jing-Yang: Female, born in August, 1986. Master degree. Tel: +86-24-83282630; E-mail: garfieldyangl@163.com

收稿日期:2013-11-18

修回日期:2014-02-18

本文编辑:付中静

作者单位:110001 辽宁省沈阳市,中国医科大学附属第一医院眼科

通讯作者:陈蕾, E-mail: leichen0501@163.com

Received date: Nov 18, 2013

Accepted date: Feb 18, 2014

From the Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Responsible author: CHEN Lei, E-mail: leichen0501@163.com

【关键词】糖尿病视网膜病变;肾小球滤过率;危险因素

【摘要】目的 评价糖尿病患者中糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的患病率及其与肾小球滤过率(glomerular fil-

- 2 孙宪丽. 眼部肿瘤临床与组织病理诊断[M]. 第1版. 北京: 北京科学技术出版社, 2006: 53-75.
- 3 孙为荣. 眼科病理学[M]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 584-622.
- 4 戴京, 李彬, 李辽青, 孙宪丽, 胡士敏, 陈英杰, 等. 5313例眼睑肿物的组织病理学分类及临床意义[J]. 眼科, 1999, 8(2): 102-105.
- 5 Xu XL, Li B, Sun XL, Li LQ, Ren RJ, Gao F, et al. Eyelid neoplasms in the Beijing Tongren Eye Centre between 1997 and 2006[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2008, 39(5): 367-372.
- 6 项晓琳, 李彬, 孙宪丽, 李辽青, 任若瑾, 高飞. 2639例眼睑肿物临床病理分析[J]. 中华眼科杂志, 2008, 44(1): 38-41.
- 7 Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature[J]. *Am J Dermatopathol*, 2009, 31(3): 256-262.
- 8 Lin HY, Cheng CY, Hsu WM, Kao WH, Chou P. Incidence of eyelid cancers in Taiwan: a 21-year review[J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(11): 2101-2107.
- 9 Pompanich K, Chindasub P. Eyelid tumors in Siriraj Hospital from 2000-2004[J]. *J Med Assoc Thai*, 2005, 88(Suppl 9): S11-14.
- 10 Bagheri A, Tavakoli M, Kanaani A, Zavareh RB, Esfandiari H, Aletaha M, et al. Eyelid masses: a 10-year survey from a tertiary eye hospital in Tehran[J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2013, 20(3): 187-192.

- 11 Cook BE Jr, Bartley GB. Epidemiologic characteristics and clinical course of patients with malignant eyelid tumors in an incidence cohort in Olmsted County[J]. *Ophthalmology*, 1999, 106(4): 746-750.
- 12 Mulay K, Aggarwal E, White VA. Periocular sebaceous gland carcinoma: A comprehensive review[J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2013, 27(3): 159-165.
- 13 刘春莉, 刘桂香, 张新爱, 孙荣霞, 王翠. 326例眼睑肿物的临床病理分析[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(10): 1934-1937.
- 14 Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC Jr, Shields CL. Sebaceous carcinoma of the ocular region: a review[J]. *Surv Ophthalmol*, 2005, 50(2): 103-122.
- 15 Dasgupta T, Wilson LD, Yu JB. A retrospective review of 1349 cases of sebaceous carcinoma[J]. *Cancer*, 2009, 115(1): 158-165.
- 16 Wali UK, Al-Mujaini A. Sebaceous gland carcinoma of the eyelid[J]. *Oman J Ophthalmol*, 2010, 3(3): 117-121.
- 17 张莉莉, 黄青松. 肿瘤干细胞的起源、分离及鉴定研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2012, 29(1): 65-67.
- 18 刘敏, 倪桂臣. 儿童肿瘤相关性早熟30例病因及临床特征[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(20): 1548-1551.
- 19 Das D, Deka P, Bhattacharjee K, Das JK, Kuri G, Deka AC, et al. Ocular adnexal lymphoma in the Northeast Indian population[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2008, 56(2): 153-155.

tration rate, GFR) 的相互关系,探讨 eGFR (estimated GFR) 作为 DR 预警因子的可行性。方法 1613 例 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者参与本研究。所有研究对象均自愿接受生物化学和眼部检查。DR 由眼科医师通过眼底镜检查和眼底照相确诊。通过易尔统计分析软件评估 DR 与 eGFR 之间的关系。结果 1613 例糖尿病患者中,DR 患病率为 34.10% (550 例)。将有无 DR 的患者分组比较,DR 组与 NDR 组差异有统计学意义的变量有:年龄、DM 病程、DM 家族史、空腹及餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、收缩压、eGFR、血清肌酐及高、低密度脂蛋白胆固醇。Logistic 回归分析结果显示,年龄、DM 病程、血糖、糖化血红蛋白、收缩压、舒张压、eGFR 以及高密度脂蛋白胆固醇为 DR 的独立危险因素,其中 eGFR 与 DR 呈负相关。经调整后的饱和效应分析结果表明当  $eGFR < 99.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  时,糖尿病患者患 DR 的风险明显增加。结论 eGFR 与 DR 负相关,eGFR 为  $99.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  是预测 DR 发生的关键点。检测和评价这一因素对于 DR 的早期发现具有极其重要的临床意义。

[眼科新进展,2014,34(8):740-744]

在过去的 25 a 里,全世界 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者明显增加<sup>[1-2]</sup>,糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 作为 DM 最常见的并发症之一,发生率更是惊人<sup>[3-4]</sup>。世界卫生组织 2006 年的统计数据显示,全世界 3700 万盲人中由 DR 所致者占 4.8%<sup>[5]</sup>。因此,积极寻找和控制 DR 发生发展的危险因素至关重要。

研究表明尿微量白蛋白可以作为 DM 的一种常见微血管并发症糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 临床期的标志,对 DR 的发生和发展也有一定的提示作用<sup>[6-7]</sup>,但 DN 与 DR 的发生并不完全同步。同为衡量肾功能的另一指标肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR),近期被证实与 DR 的进展负相关<sup>[8-9]</sup>。不同于尿微量白蛋白的是,GFR 早在 DM 初期就由于高血糖对肾脏的作用而呈现高值,并随肾功能下降而下降,且这种变化先于尿微量白蛋白出现,那么 GFR 水平是否对 DR 的发生具有提示作用呢? 本文旨在分析 DR 患病率并探讨 GFR 对 DR 是否有预警作用,探索 DR 早期筛查的新途径。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 收集 2010 年 9 月至 2012 年 3 月 1687 例在中国医科大学附属第一医院 DM 眼病门诊就诊的 DM 患者。经过严格的诊断和排除筛选后,共有 1613 例 T2DM 患者最终纳入研究,其中 844 例 (52.3%) 为男性,769 例 (47.7%) 为女性。本项目已通过中国医科大学伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

**1.2 诊断和排除标准** DM 的诊断按照 1999 年世界卫生组织标准<sup>[10]</sup>。DR 分级根据 2002 年在悉尼制定的国际临床 DR 严重程度分级标准<sup>[11]</sup>。患有 1 型 DM、急性代谢紊乱 (如糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态等)、单眼或双眼屈光间质混浊影响眼底观察、患有其他眼病或身体其他严重病变 (如癌症) 的患者均被排除。由于 DN 患者常同时伴有 DR 发生<sup>[12]</sup>,因此为避免选择性偏倚出现,并未剔除合并 DN 者。

**1.3 方法** 1613 例 T2DM 患者入院后均被要求完成一份详细的调查表。内容包括年龄、性别、DM 病程、DM 家族史、高血压病史。每例患者取坐位休息

5 min 后测量血压,以两次测量的均值为记录值。入院当天早上空腹抽取肘正中静脉血用于生物化学检测,内容包括空腹血糖 (fasting blood-glucose, FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 和尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)。口服 75 g 葡萄糖粉或同质量馒头,2 h 后再次采取静脉血用于餐后 2 h 血糖 (2 h PG) 测量,采用 ARCHITECT c8000 (东芝,日本东京) 生化分析仪检测以上指标。利用 CKD-EPI 公式<sup>[13]</sup>计算 eGFR (estimated GFR)。所有患者都在散瞳后接受眼底检查,包括直接眼底镜检查 and 分别以黄斑和视盘为中心拍摄 45°眼底相 (CR-DGI, 日本佳能)。DR 的诊断均由经过训练的眼科医师完成。根据评估的结果将研究对象按照有无 DR 病变分成 DR 组和非 DR (non-diabetic retinopathy, NDR) 组。DR 组患者按照病情严重程度分为非增殖期 DR (non-proliferative diabetic retinopathy, NP-DR) 组和增殖期 DR (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 组。

**1.4 统计学方法** 统计分析采用易尔统计软件 (www.empowerstats.com)。患者基本特征用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 和百分数 (%) 表示。连续变量使用独立样本  $t$  检验,分类变量使用优势比 (OR) 和卡方检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 DR 患病率及相关危险因素** 纳入研究的 1613 例 T2DM 患者中,共有 DR 患者 550 例,DR 患病率为 34.10%,NDR 组患者 1063 例 (65.90%) (表 1)。单因素方差分析结果显示,DR 组与 NDR 组间年龄 ( $P = 0.003$ )、DM 家族史 ( $P = 0.036$ )、DM 病程 ( $P < 0.001$ )、FBG ( $P < 0.001$ ) 和 2 h PG ( $P < 0.001$ )、HbA1c ( $P = 0.003$ )、TC ( $P < 0.001$ )、HDL-C ( $P = 0.013$ )、LDL-C ( $P = 0.002$ )、SBP ( $P < 0.001$ )、eGFR ( $P < 0.001$ ) 和 Scr ( $P < 0.001$ ) 差异均有统计学意义。而两组间 TG、DBP 和 BUN 差异均无统计学意义 ( $P$  值分别为 0.311、0.094、0.218,见表 1)。

表 1 研究人群基本特征

Table 1 Clinical characteristics of the participants

Item	NDR	DR
Number( Male/Female)	1063 (575/488)	550 (269/281)
FHD	336 (39. 8% )	200 (45. 9% )
Age/year	54. 09 ± 12. 71	56. 04 ± 11. 19
DD/year	6. 06 ± 5. 50	10. 38 ± 6. 60
FBG( c/ mmol · L <sup>-1</sup> )	9. 15 ± 3. 62	10. 25 ± 6. 43
2 h PG( c/ mmol · L <sup>-1</sup> )	16. 91 ± 6. 21	18. 74 ± 8. 62
HbA1c/%	8. 26 ± 2. 24	8. 74 ± 2. 16
TG( c/ mmol · L <sup>-1</sup> )	2. 25 ± 2. 20	2. 42 ± 2. 57
TC( c/ mmol · L <sup>-1</sup> )	4. 89 ± 1. 24	5. 23 ± 1. 56
HDL-C( c/ mmol · L <sup>-1</sup> )	1. 11 ± 0. 29	1. 16 ± 0. 33
LDL-C( c/ mmol · L <sup>-1</sup> )	3. 11 ± 1. 00	3. 35 ± 1. 20
SBP( P/ mmHg)	132. 29 ± 21. 00	139. 16 ± 23. 94
DBP( P/ mmHg)	82. 75 ± 11. 32	83. 99 ± 11. 76
eGFR( v/ mL · min <sup>-1</sup> )	106. 25 ± 23. 32	95. 27 ± 31. 98
Scr( c/ μmol · L <sup>-1</sup> )	65. 16 ± 36. 72	83. 01 ± 82. 61
BUN( c/ mmol · L <sup>-1</sup> )	6. 61 ± 7. 87	7. 28 ± 5. 04

NDR; FHD; Family history of DM; DD; Duration of DM; SBP; Systolic blood pressure; DBP; Diastolic blood pressure; 1 kPa = 7. 5 mmHg

为确定 DR 的独立危险因素,我们进行了以 DR 为应变量,单因素分析中有统计学差异的变量为自变量的 Logistic 回归分析。结果显示,年龄、DM 病程、HbA1c、HDL-C、SBP、DBP 和 eGFR 为 DR 的独立危险因素(表 2)。

表 2 DR 危险因素的 Logistic 回归分析

Table 2 The logistic regression analysis of the risk factors for DR

Variables	OR(95% CI)	P	β
Sex	0. 933 (0. 545 – 1. 599)	0. 802	
FHD	1. 186 (0. 693 – 2. 029)	0. 534	
Age/year	0. 940 (0. 911 – 0. 971)	< 0. 001	- 0. 062
DD/year	1. 163 (1. 107 – 1. 222)	< 0. 001	0. 151
FBG( c/ mmol · L <sup>-1</sup> )	0. 979 (0. 885 – 1. 082)	0. 676	
2 h PG( c/ mmol · L <sup>-1</sup> )	1. 027 (0. 971 – 1. 085)	0. 351	
HbA1c/%	1. 224 (1. 056 – 1. 418)	0. 007	0. 202
TG( c/ mmol · L <sup>-1</sup> )	1. 094 (0. 828 – 1. 447)	0. 526	
TC( c/ mmol · L <sup>-1</sup> )	0. 685 (0. 322 – 1. 460)	0. 327	
HDL-C( c/ mmol · L <sup>-1</sup> )	3. 884 (1. 191 – 12. 672)	0. 024	1. 357
LDL-C( c/ mmol · L <sup>-1</sup> )	1. 172 (0. 547 – 2. 513)	0. 620	
SBP( P/ mmHg)	1. 032 (1. 015 – 1. 050)	< 0. 001	0. 032
DBP( P/ mmHg)	0. 953 (0. 920 – 0. 987)	0. 007	- 0. 048
eGFR( v/ mL · min <sup>-1</sup> )	0. 973 (0. 955 – 0. 991)	0. 010	- 0. 023
Scr( c/ μmol · L <sup>-1</sup> )	1. 002 (0. 995 – 1. 009)	0. 492	
BUN( c/ mmol · L <sup>-1</sup> )	0. 931 (0. 848 – 1. 002)	0. 133	

**2.2 eGFR 与 DR 的关系** NDR 组、NPDR 组和 PDR 组的 eGFR 值分别为( 106. 27 ± 23. 37 ) mL · min<sup>-1</sup>、( 100. 12 ± 30. 85 ) mL · min<sup>-1</sup>、( 83. 33 ± 33. 77 ) mL · min<sup>-1</sup>。说明 eGFR 随着 DR 患病程度的加重而逐渐降低。

我们将每个连续型变量按照由小到大的顺序排序后均分为低、中、高( Low, Medium, High) 3 组,进行分层分析(表 3),结果显示,层间并不存在混杂因素。另外,TG 和 DBP 在单因素分析中与 DR 无关,而在分层分析中,各层与 DR 均相关。然后,对每一个分层因素分别进行与 eGFR 和 DR 相关性的交互

表 3 所有变量的分层分析和交互作用检验

Table 3 Stratified analysis of all variables and interaction tests

Variables	Number(rate/%)	OR(95% CI)	P	P value of interaction
Sex				0. 453
Male	518(53. 7%)	0. 984 0(0. 977 3 – 0. 990 7)	< 0. 001	
Female	446(46. 3%)	0. 987 8(0. 980 5 – 0. 995 2)	0. 001	
FHD				0. 839
No	427(57. 1%)	0. 984 2(0. 977 1 – 0. 991 4)	< 0. 001	
Yes	321(42. 9%)	0. 983 0(0. 97 4 – 0. 992 1)	< 0. 001	
BUN				0. 062
Low	317(33. 0%)	0. 985 5(0. 972 0 – 0. 999 3)	0. 039	
Medium	324(33. 7%)	1. 003 0(0. 988 9 – 1. 018 0)	0. 654	
High	321(33. 4%)	0. 984 3(0. 977 3 – 0. 991 3)	< 0. 001	
Scr				0. 030
Low	300(31. 1%)	1. 002 0(0. 986 6 – 1. 018 0)	0. 802	
Medium	338(35. 1%)	0. 979 0(0. 963 8 – 0. 994 6)	0. 008	
High	326(33. 8%)	0. 978 5(0. 970 9 – 0. 986 2)	< 0. 001	
DBP				0. 411
Low	169(25. 9%)	0. 979 8(0. 968 0 – 0. 991 7)	< 0. 001	
Medium	242(37. 1%)	0. 989 7(0. 980 1 – 0. 999 3)	0. 036	
High	242(37. 1%)	0. 983 4(0. 973 8 – 0. 993 0)	< 0. 001	
SBP				0. 043
Low	138(21. 1%)	0. 982 8(0. 968 0 – 0. 997 8)	0. 024	
Medium	232(35. 5%)	0. 998 6(0. 987 4 – 1. 010 0)	0. 813	
High	284(43. 4%)	0. 981 2(0. 972 6 – 0. 990 0)	< 0. 001	
LDL-C				0. 025
Low	296(34. 1%)	0. 992 0(0. 983 3 – 1. 001 0)	0. 068	
Medium	284(32. 7%)	0. 988 1(0. 977 6 – 0. 998 8)	0. 029	
High	289(33. 3%)	0. 975 2(0. 966 0 – 0. 984 5)	< 0. 001	
HDL-C				0. 618
Low	291(33. 5%)	0. 986 0(0. 977 6 – 0. 994 4)	0. 001	
Medium	289(33. 3%)	0. 980 8(0. 970 7 – 0. 991 0)	< 0. 001	
High	288(33. 2%)	0. 987 3(0. 978 4 – 0. 996 3)	0. 006	
TC				0. 005
Low	297(34. 2%)	0. 996 0(0. 987 4 – 1. 005 0)	0. 377	
Medium	289(33. 3%)	0. 982 3(0. 972 1 – 0. 992 6)	< 0. 001	
High	283(32. 5%)	0. 975 5(0. 966 0 – 0. 985 2)	< 0. 001	
TG				0. 526
Low	294(33. 8%)	0. 988 9(0. 979 8 – 0. 998 0)	0. 018	
Medium	290(33. 3%)	0. 984 7(0. 975 7 – 0. 993 8)	0. 001	
High	286(32. 9%)	0. 981 4(0. 972 2 – 0. 990 6)	< 0. 001	
HbA1c				0. 865
Low	237(31. 7%)	0. 979 7(0. 969 8 – 0. 989 8)	< 0. 001	
Medium	252(33. 7%)	0. 983 5(0. 972 4 – 0. 994 6)	0. 004	
High	259(34. 6%)	0. 983 0(0. 971 3 – 0. 994 8)	0. 005	
PBG				0. 247
Low	211(28. 7%)	0. 975 8(0. 965 4 – 0. 986 3)	< 0. 001	
Medium	252(34. 2%)	0. 982 8(0. 972 6 – 0. 993 0)	0. 001	
High	273(37. 1%)	0. 988 3(0. 978 0 – 0. 998 6)	0. 027	
FBG				0. 206
Low	284(31. 3%)	0. 978 3(0. 969 7 – 0. 987 0)	< 0. 001	
Medium	297(32. 8%)	0. 990 6(0. 979 8 – 1. 002 0)	0. 093	
High	325(35. 9%)	0. 980 7(0. 970 9 – 0. 990 7)	< 0. 001	
DD				0. 213
Low	255(31. 9%)	0. 995 0(0. 982 0 – 1. 008 0)	0. 443	
Medium	246(30. 8%)	0. 994 8(0. 983 7 – 1. 006 0)	0. 360	
High	298(37. 3%)	0. 984 4(0. 976 2 – 0. 992 6)	< 0. 001	
Age				0. 807
Low	317(32. 9%)	0. 985 0(0. 974 6 – 0. 995 6)	0. 005	
Medium	318(33. 0%)	0. 985 3(0. 975 7 – 0. 995 0)	0. 003	
High	329(34. 1%)	0. 981 3(0. 972 3 – 0. 990 4)	< 0. 001	

作用检验。得到存在效应修饰作用的变量有 Scr ( $P=0.003$ )、SBP ( $P=0.043$ )、LDL-C ( $P=0.025$ ) 和 TC ( $P=0.005$ )。此外,BUN ( $P=0.062$ ) 也对 eGFR 和 DR 的关系存在一定的效应修饰。

通过软件进行协变量筛选,筛选标准为协变量对结果变量的回归系数  $P<0.20$  或引进协变量于基本模型后导致危险因素回归系数的改变超过 10%。结果显示,SBP、FBG、2 h PG、HbA1c 和 DM 病程符合筛选条件(OR 分别为 13.5、13.4、16.5、18.5、39.0)。将所有对 eGFR 与 DR 相关性有影响的变量调整后,重新进行单因素分析发现,eGFR 仍与 DR 显著相关(OR:0.971,95% CI:0.954–0.988,  $P<0.001$ )。同时进行调整变量后的平滑曲线拟合,结果显示曲线呈两段式变化(图 1)。当  $\text{eGFR} > 100 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  时,DR 的发病风险变化不大;而当  $\text{eGFR} < 100 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  时,DR 发病风险明显增加。再对曲线进行饱和效应分析,得到  $\text{eGFR} = 99.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  (34%) 为曲线的拐点。

Figure 1 Smooth curve fitting of eGFR and DR eGFR 与 DR 关系的平滑曲线拟合

### 3 讨论

DR 作为 DM 常见微血管的并发症之一<sup>[14]</sup>,被认为是劳动人群中致盲的首要原因。本研究中,DR 患病率为 34.10%,这与我国其他学者的研究数据相当<sup>[15]</sup>,但远高于欧美、韩国等发达国家<sup>[16-17]</sup>,原因可能是中国人群 DM 的发病率高于其他国家<sup>[2]</sup>,但受重视程度较低<sup>[18]</sup>,从而导致了 DM 并发症的高发病率,尤其是常见的并发症 DR。这提示我们在今后的工作中应加大对 DM 及其并发症的宣讲力度,以便从源头上遏制 DR 的发生和发展。

曾有研究指出,较长的 DM 病程是 DR 的主要危险因素之一,而高龄、高血糖、高脂血症、蛋白尿、严重肥胖、饮酒、遗传因素以及各种激素如生长激素也已经被证实为 DR 的相关危险因素<sup>[19-22]</sup>。同样,我们的研究也表明 DR 组与 NDR 组相比,年龄、DM 长病程、高血糖、高血压和血脂都与 DR 显著相关。此外,我们还发现 eGFR 水平与 DR 发生呈反向相关关

系,这与之前的几项研究结果一致<sup>[12,23]</sup>。有学者提出每  $1.73 \text{ m}^2 \text{ eGFR} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  时患 DR 的风险将增加 3 倍<sup>[19]</sup>,这说明 eGFR 水平对 DR 的发生具有提示作用。

通过对每一个变量的分层分析,我们发现每一层的结果都一致,说明我们的研究中不存在混杂因素。然而,本研究利用交互作用检验和协变量筛选找到对 eGFR 和 DR 关系有修饰作用的效应修饰因子,对选出的变量进行调整后,本研究结果仍表明,eGFR 与 DR 显著相关。从两者关系的拟合曲线图中可见,eGFR 与 DR 的关系呈两段式变化, $99.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  是预测 DR 发生的关键点。

GFR 是衡量肾功能的重要指标,虽然它与 DM 微血管病变的直接关系尚未完全建立,然而,高水平的 GFR 不仅与大血管病变的发生呈反向相关,比如冠状动脉疾病<sup>[24-25]</sup>,而且是 DN 辅助诊断的重要指标<sup>[26]</sup>。许多研究共同证实,DR 与 DN 同属于 DM 的微血管并发症,他们有着相似的病理基础<sup>[27-29]</sup>。最近,也有文章证实 DR 与区域性动脉硬化密切相关<sup>[30]</sup>。

由于高血糖导致肾小球高灌注和高滤过,因此在 T2DM 患者患病初期就出现 GFR 升高<sup>[31]</sup>。高血糖所致的糖基化终产物堆积可促使肾小球系膜增殖和肾小球基底膜增厚,除此之外,多元醇通路活化、蛋白激酶 C 激活、磷酸戊糖途径<sup>[32]</sup>、氧化应激以及各种细胞因子等的共同作用,促使广泛的毛细血管阻塞和足细胞减少而导致尿蛋白损耗和肾功能下降,即 GFR 下降。随着肾小球基底膜的进一步增厚,系膜基质增多并出现裂隙,使得尿蛋白漏出并增多<sup>[33]</sup>。可见 GFR 先于尿蛋白出现、贯穿 DM 整个病程。

以上的病理机制同样也是高血糖作用于视网膜的通路。这些过程可导致 Müller 细胞、神经节细胞<sup>[34]</sup>及周细胞发生程序化细胞死亡,促进毛细血管基底膜增厚和内皮细胞增殖的改变,进而导致毛细血管无灌注,出现微血管瘤、渗出等 DR 的典型病理改变。

可见,DM 微血管病变共同的病理通路是致靶器官血管腔不断狭窄并最终阻塞,随后导致受影响的组织灌注不足。综上,我们认为 eGFR 不仅可以作为 DN 的诊断指标,也可以预测 DR 的发生或发展。

本研究探讨了 eGFR 作为 DR 预警因子的可行性,但仍存在一些局限之处:(1) 本研究是回顾性病例对照研究,研究人群以医院为基础,并不能代表全部 DM 患者;(2) DR 的诊断依靠眼底镜检查 and 眼底照相,没有眼底血管造影的判定;(3) eGFR 的水平是通过公式估计得到的,而且与 eGFR 相关的一些因素没有列入研究,如尿蛋白排泄量。因此,还需要在更广泛的人群范围内进行前瞻性的长期或多中心研究,并进一步纳入更多因素深入探讨 eGFR 与 DR 的

关系及相关机制。

总之,本研究认为,eGFR 水平可以用于临床上预测 DM 患者 DR 的发生。今后还需要更多的研究来证实这个结果并探讨相关的机制。

## 参考文献

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections [J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(9): 1414-1431.
- Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia [J]. *Lancet*, 2006, 368(9548): 1681-1688.
- Liu L, Wu X, Liu L, Geng J, Yuan Z, Shan Z, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in mainland china: a meta-analysis [J]. *PloS One*, 2012, 7(9): e45264.
- Malek M, Khamseh ME, Aghili R, Emami Z, Najafi L, Baradaran HR. Medical management of diabetic retinopathy: an overview [J]. *Arch Iran Med*, 2012, 15(10): 635-640.
- Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2012, 60(5): 428-431.
- Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(5): 714-725.
- 曹龙翎,黎雪英,林梓波,罗玲,陈华健. 尿微量白蛋白和血清胱抑素 C 联合检测对评估 2 型糖尿病患者早期肾损伤的价值 [J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(4): 304-305, 308.
- Krzyzanowska K, Mittermayer F, Schemthaner GH, Brunner S, Brix JM, Aschauer S, et al. Renal function but not asymmetric dimethylarginine is independently associated with retinopathy in type 2 diabetes [J]. *Cardiol Res Pract*, 2011(2011): 260191.
- He BB, Wei L, Gu YJ, Han JF, Li M, Liu YX, et al. Factors associated with diabetic retinopathy in chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Endocrinol*, 2012, (2012): 157940.
- Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. World Health Organization [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1999, 44(1): 21-26.
- Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(9): 1677-1682.
- Parving HH, Mogensen CE, Thoma MC. Poor prognosis in proteinuric type 2 diabetic patients with retinopathy insights from the RENAAT study [J]. *QJM*, 2005, 98(2): 119-126.
- Lovrenčić MV, Biljak VR, Božičević S, Prašek M, Pavković P, Knotek M. Estimating glomerular filtration rate (GFR) in diabetes: The performance of MDRD and CKD-EPI equations in patients with various degrees of albuminuria [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(18): 1694-1696.
- Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30; diabetic retinopathy at diagnosis of noninsulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors [J]. *Arch Ophthalmol*, 1998, 116(3): 297-303.
- 张斌,向红丁,毛微波,郭晓惠,王家驰,贾伟平,等. 北京、上海、天津、重庆四城市住院 2 型糖尿病患者糖尿病慢性并发症及相关大血管疾病的流行病学分析 [J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24(5): 452-456.
- Kostev K, Rathmann W. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in the UK: a database analysis [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(1): 109-111.
- Kim JH, Kwon HS, Park YM, Lee JH, Kim MS, Yoon KH, et al. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy in rural Korea: the Chungju metabolic disease cohort study [J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(8): 1068-1073.
- Steinman RA, Birshtein BK. Treatment and awareness of type 2 diabetes in Beijing, China, compared to New York [J]. *Diabetes Educ*, 2007, 33(2): 282-290.
- Seo WT, Song SO, Kim SY, Choi YS, Jang HR, Lee SJ. The risk factors of diabetic retinopathy in NIDDM patients [J]. *J Korean Diabetes Assoc*, 1999, 23(2): 162-171.
- Kim HK, Oh TS, Lee SM, Lee JB. The initial fundus examination and severity of diabetic retinopathy at a primary eye clinic [J]. *J Korean Ophthalmol Soc*, 2005, 46(6): 982-988.
- Jin JH, Lee SJ, Lee HS, Kim SD. Prognostic factors of visual acuity in diabetes mellitus [J]. *J Korean Ophthalmol Soc*, 2006, 47(5): 755-762.
- Choi CY, Lee JY, Kim JM, Park KH, Rhee EJ. Quantitative analysis of aqueous flare in diabetic patients [J]. *J Korean Ophthalmol Soc*, 2008, 49(12): 1954-1960.
- Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 2003, 289(24): 3273-3277.
- Bello AK, Hemmelgarn B, Lloyd A, James MT, Manns BJ, Klarenbach S, et al. Associations among estimated glomerular filtration rate, proteinuria, and adverse cardiovascular outcomes [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6): 1418-1426.
- Ito H, Komatsu Y, Mifune M, Antoku S, Ishida H, Takeuchi Y, et al. The estimated GFR, but not the stage of diabetic nephropathy graded by the urinary albumin excretion, is associated with the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 9: 18.
- Alwakeel JS, Isnani AC, Alsuwaidia A, Alharbi A, Shaffi SA, Al-mohaya S, et al. Factors affecting the progression of diabetic nephropathy and its complications: a single-center experience in Saudi Arabia [J]. *Ann Saudi Med*, 2011, 31(3): 236-242.
- Manaviat MR, Afkhami M, Shoja MR. Retinopathy and microalbuminuria in type II diabetic patients [J]. *BMC Ophthalmol*, 2004, 4: 9.
- Girach A, Vignati L. Diabetic microvascular complications--can the presence of one predict the development of another [J]? *J Diabetes Complications*, 2006, 20(4): 228-237.
- Boelter MC, Gross JL, Canani LH, Costa LA, Lisboa HR, Trés GS, et al. Proliferative diabetic retinopathy is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2006, 39(8): 1033-1039.
- Kim WJ, Park CY, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, et al. The association between regional arterial stiffness and diabetic retinopathy in type 2 diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(1): 237-241.
- Silveiro SP, Friedman R, de Azevedo MJ, Canani LH, Gross JL. Five-year prospective study of glomerular filtration rate and albumin excretion rate in normofiltering and hyperfiltering normoalbuminuric NIDDM patients [J]. *Diabetes Care*, 1996, 19(2): 171-174.
- Goldberg HJ, Scholey J, Fantus IG. Glucosamine activates the plasminogen activator inhibitor gene promoter through Sp1 DNA bindingsites in glomerular mesangial cells [J]. *Diabetes*, 2000, 49(11): 863-871.
- Raptis AE, Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001, 109(Suppl 2): 424-437.
- Hammes HP, Federoff HJ, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes [J]. *Mol Med*, 1995, 1(5): 527-534.