

25-羟维生素 D 水平与糖尿病视网膜病变的关系

王晓丽 张 勇 王 东 丁文字 胡士涛 付 荣 孙 丽 荣海钦 季 虹

摘 要 **目的** 探究血清 25-羟维生素 D(25-OHD)水平与糖尿病视网膜病变(DR)发生发展的关系。**方法** 研究对象为 553 例 2 型糖尿病患者(糖尿病组,DM 组)和 62 名健康人(健康对照组,NDM 组),DM 组按眼底变化情况分为无糖尿病视网膜病变组(NDR 组)、背景期视网膜病变组(NPDR 组)和增殖期视网膜病变组(PDR 组)。检查并记录所有参与者的眼底变化及血清 25-OHD 水平、血压和糖化血红蛋白(HbA1c)等指标。**结果** DR 组血清 25-OHD 水平与 NDR 组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),多元 Logistic 回归分析显示 25-OHD 是 DR 的影响因素。**结论** 较高水平的 25-OHD 可能是 DR 的一种保护性因素。

关键词 25 羟维生素 D 糖尿病视网膜病变 糖化血红蛋白 胰岛素抵抗

[中图分类号] R587 [文献标识码] A

Relationship between Serum 25-hydroxyvitamin D Levels and Diabetic Retinopathy. Wang Xiaoli, Zhang Yong, Wang Dong, et al. School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Shandong 250062, China

Abstract Objective To explore the relationships between the serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) and the development of diabetic retinopathy. **Methods** 553 hospitalized patients with type 2 diabetes in our hospital were divided into three groups according to the changes in the fundus of the patients; the first group without diabetic retinopathy (NDR group, $n = 179$), the background retinopathy group (NPDR group, $n = 374$) and the proliferative retinopathy group (PDR group, $n = 105$). Sixty-two persons without diabetes were divided to the control group (NDM group, $n = 62$). All the patient's fundus changes were examined and recorded, and the serum levels of 25-OHD, blood pressure and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were measured. **Results** The serum 25-OHD levels in NPDR group and PDR group were significantly higher compared with this of the NDR group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that 25-OHD was an influencing factor for the development of DR.

Conclusion Higher levels of 25-OHD may be a protective factor of DR.

Key words 25-hydroxyvitamin D; Diabetic retinopathy; Glycosylated hemoglobin; Insulin resistance

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病(DM)的常见微血管并发症,在严格控制血糖的情况下,DR 仍是 DM 患者 20~70 岁致盲的重要原因,所以预防 DR 是减少致盲率,保护视力的重要手段^[1]。DR 的影响因素很多,例如:载脂蛋白 A 是 DR 的保护性因素,载脂蛋白 B 是 DR 的危险因素,二者的比例失调可能是 DR 潜在的发病机制,另外炎症反应亦是 DR 的重要发病机制等^[2-5]。近期的研究显示,体内 25-OHD 的水平可以用来预测糖尿病视网膜病变的严重程度^[6]。

本课题应用统计学软件对 615 名参与者的相关数据进行分析,探究 25-OHD 及其他因素与 DR 的

关系,为 DR 的预防、治疗提供临床指导。

对象与方法

1. 研究对象:2012 年 9 月~2013 年 2 月入住笔者医院的 2 型糖尿病(T2DM)患者 553 人,根据 DM 诊断标准(ADA 1997 年)行葡萄糖耐量试验(OGTT)选入,健康对照组 62 人,为随机选取的同一时间段于笔者医院健康查体人员。参与者均排除甲状腺功能异常、肝脏疾病、骨密度异常、感染性疾病等,排除服用维生素 D 或影响维生素 D 吸收的药物。

2. 分组方法:所有糖尿病患者经过散瞳,由专业的眼科医生查看眼底,根据 1984 年制定的我国《糖尿病视网膜病变分期标准》进行分期,分期不明确的进行荧光造影,将患者根据 DR 分期进行分组:无糖尿病视网膜病变组(NDR 组)179 人,糖尿病视网膜病变组(DR 组)374 人,其中 DR 组又分为背景期视网膜病变(NPDR 组)269 人、增殖期视网膜病变(PDR 组)105 人。根据美国 2011 年内分泌协会公布《维生素 D 缺乏评估、治疗和预防的临床实践指南》^[7]中指出血清 25-OHD 水平低于 20ng/ml 者诊断为维生素 D(VD)缺乏,据此将患者分为 25-OHD 缺乏组和非缺乏组。

作者单位:250062 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院(王晓丽、胡士涛、付荣、孙丽);250062 济南,山东省内分泌与代谢病研究所(王晓丽、张勇、王东、丁文字、胡士涛、付荣、孙丽、荣海钦、季虹)

通讯作者:季虹,主任医师,电子信箱:13864128999@139.com

3. 实验室检查: (1) 血压: 专人使用汞柱式袖带血压仪测量患者血压。 (2) 一般情况: 专人记录身高、体重、腰围/臀围、年龄等。 (3) 血清学指标: 参与者禁食 8 ~ 12h, 抽取静脉血, 测量 HDL、LDL、HbA1c、空腹胰岛素 (FINS)、空腹血糖 (FPG) 等, 计算胰岛素抵抗指数 ($Homa-IR: FINS \times FPG / 22.5$) 和胰岛素分泌指数 ($IS: FINS / FPG$), 使用罗氏全自动电化学发光免疫分析仪法 (罗氏试剂) 测量总 25 - OHD。

4. 统计学方法: 采用 SPSS 17.0 统计学软件分析数据, 检测结果采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。相关性分析采用 *Pearson* 分析及偏相关分析。影响因素分析采用多元 *Logistic* 回归, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况: 采用非参数检验得出吸烟 ($P =$

0.475)、饮酒 ($P = 0.714$)、性别 ($P = 0.100$) 等一般情况与 DR 无明显相关性, NDM 组与 DM 组比较、NPDR 组与 PDR 组比较维生素 D 缺乏发生率差异无统计学意义 ($P = 0.072, P = 0.611$), DR 组与 NDR 组比较维生素 D 缺乏发生率差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2. 单因素分析: NDM 组与 DM 组比较, 年龄无统计学差异 ($P = 0.100$)。NDR 组、NPDR 组、PDR 组 3 组比较, 年龄、病程、BP、HbA1C 水平依次增加, LDL、HDL、Homa - IR 和 IS 等差异无统计学意义 (表 1, $P < 0.05$)。上述 4 组比较 25 - OHD 水平依次减少, 且差异有统计学意义 (图 1, $P < 0.05$)。

表 1 单因素分析 ($\bar{x} \pm s$)

统计量	NDM	NDR	NPDR	PDR	P
n	62	179	269	105	-
年龄 (岁)	52.58 $\pm$ 13.20	51.06 $\pm$ 12.15	52.69 $\pm$ 12.19	54.81 $\pm$ 12.06	>0.05
病程 (年)	-	7.91 $\pm$ 6.07	9.85 $\pm$ 7.23	11.88 $\pm$ 7.38	<0.05
BMI (kg/m ²)	23.63 $\pm$ 6.32	26.37 $\pm$ 3.62	25.88 $\pm$ 3.83	26.01 $\pm$ 4.31	>0.05
W/C	0.870 $\pm$ 0.223	0.917 $\pm$ 0.054	0.889 $\pm$ 0.152	0.902 $\pm$ 0.072	>0.05
HbA1c (%)	5.45 $\pm$ 0.57	9.00 $\pm$ 1.96	9.78 $\pm$ 2.27	10.98 $\pm$ 2.74	<0.05
HDL (mmol/L)	1.98 $\pm$ 1.56	1.44 $\pm$ 1.41	3.15 $\pm$ 13.95	2.31 $\pm$ 10.56	>0.05
LDL - C (mmol/L)	3.13 $\pm$ 0.88	3.23 $\pm$ 1.09	3.40 $\pm$ 1.12	3.15 $\pm$ 1.00	>0.05
Homa - IR	1.46 $\pm$ 0.33	7.70 $\pm$ 15.50	4.00 $\pm$ 2.10	6.02 $\pm$ 13.52	>0.05
IS	1.430 $\pm$ 0.35	0.130 $\pm$ 0.007	0.130 $\pm$ 0.006	0.120 $\pm$ 0.010	>0.05
收缩压 (mmHg)	126.55 $\pm$ 15.67	128.44 $\pm$ 13.72	131.41 $\pm$ 14.57	136.38 $\pm$ 17.05	<0.05
舒张压 (mmHg)	80.35 $\pm$ 10.02	78.30 $\pm$ 9.24	88.28 $\pm$ 10.64	89.28 $\pm$ 10.71	<0.05

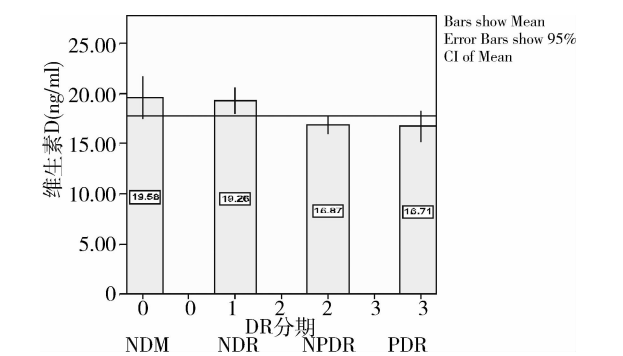


图 1 4 组维生素 D 水平的比较

3. 相关性分析: 采用 *Pearson* 相关及偏相关分析, 校正年龄、性别, 25 - OHD 与 Homa - IR、FPG、IS 无明显相关性 (表 2)。

表 2 维生素 D 与胰岛功能相关性分析

项目	均值	标准差	n	Pearson 相关	显著性 (单侧)
VDFPG	15.40	86.40	615	-0.06	0.12
Homa - IR	1.46	0.33	615	0.01	0.48
IS	1.64	3.62	615	-0.09	0.12

4. *Logistic* 回归: 将差异具有统计学意义的指标纳入多元 *Logistic* 回归模型, 结果示病程、BP、HbA1c 是 DR 发生发展的危险因素, 而高水平 25 - OHD 可以预防及延缓 DR 的发生发展 (表 3、表 4, $P < 0.05$)。

表 3 DR 组与 NDR 组多元回归分析

项目	B	Wald	P	Exp (B)
病程 (年)	0.11	12.31	0.00	1.11
收缩压 (mmHg)	0.02	3.96	0.05	1.02
维生素 D (ng/ml)	-0.06	5.36	0.02	0.94
HbA1c (%)	0.20	5.01	0.03	1.22
常数	-4.91	8.12	0.00	0.01

表 4 NPDR 组与 PDR 组多元回归分析

项目	B	Wald	P	Exp (B)
病程 (年)	0.04	5.29	0.02	1.04
收缩压 (mmHg)	-0.09	26.54	0.00	1.13
舒张压 (mmHg)	0.18	49.25	0.00	1.20
维生素 D (ng/ml)	-0.04	5.52	0.02	0.96
HbA1c (%)	0.17	9.86	0.00	1.19
常数	-5.65	15.82	0.00	0.00

讨 论

1. 25 - OHD 与 DR: 维生素 D 是脂溶性类固醇衍生物, 经肝脏、肾脏转化为 1, 25 - 二羟维生素 D₃ [1, 25 - (OH)₂D₃]。1, 25 - (OH)₂D₃ 是人体内维生素 D 活性最强的形式, 与维生素 D 受体特异性结合作用于靶组织发挥生物效应, 它的经典作用是调节钙磷代谢, 目前对维生素 D 的骨外作用引起关注, 尤其是与代谢综合征的关系。

《维生素 D 缺乏评估防治指南》中提出人体内总的维生素 D 水平至少达到 30ng/ml 时, 才具有预防疾病的作用, 且增加维生素 D 水平可以减少因维生素 D 缺乏导致的危害^[7]。我们研究中 T2DM 患者仅有 6% 的患者 25 - OHD 超过 30ng/ml, 大部分 DM 患者存在维生素 D 不足, 而 62 名健康者仅有 11% 超过 30ng/ml。Payne 等^[8]研究表明, DR 患者维生素 D 水平明显低于 NDR 患者, 维生素 D 缺乏的发生率明显升高。然而 Patrick 等^[9]提出, 维生素 D 缺乏的发生率与 DR 的严重程度有明显相关性, 但血清维生素 D 浓度与 DR 之间的关系不明确。

通过对 615 名参与者相关数据分析表明, NDM 组、NDR 组、NPDR 组、PDR 组 4 组的 25 - OHD 浓度依次降低, 且差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 高水平的 25 - OHD 是 DR 的保护性因素, 且 DR 组 25 - OHD 缺乏的发生率明显高于 NDR 组, 这与 Payne 等^[8]的结论一致。NPDR 组 25 - OHD 缺乏的发生率与 PDR 组比较无统计学差异, 结果提示根据 25 - OHD 缺乏的发生率可以预测 DR 的发生率, 但不能预测 DR 的严重程度, 这与 Patrick 等结论相反, Patrick 等做的可能是健康普查, 研究对象是健康人群, 而笔者医院就诊的均为 DM 患者, 而且还存在地域和人种的差异, 而这些因素均有可能导致研究结果不同。

2. 血压与 DR: DM 患者血压控制不良可以增加 DR 的发生率, 加速 DR 的进展^[10]。Qin 等^[11]研究表明, DM 患者预防性使用降压药物可以减少 DR 的发生风险。笔者的分析结果显示, 血压的控制能够影响 DR 病变的发生率, 且高血压加快 DR 的进展, 这一点与 Qin 等^[11]结论一致。高血压影响 DR 的机制可能是因为高血压引起氧化应激和炎症, 进一步导致 DM 的微血管并发症^[12]。

3. HbA1c、病程与 DR: Looker 等^[13]研究表明: HbA1c、病程与 DR 有明显相关性, 这一点与笔者的研究结果一致。且 ADA 于 2011 年出台的 DM 患者

的治疗标准中建议 DM 患者为了减少糖尿病微血管并发症的发生, HbA1c 应控制在小于 7%^[14]。

4. 25 - OHD 与 Homa - IR: 高水平的 25 - OHD 在改善 DM 患者胰岛素抵抗中发挥潜在的作用, 且与 HOMA - IR 呈负相关^[15]。Al - Dagbri 等研究证实给予糖尿病患者口服补充维生素 D 可以明显增加胰岛细胞功能及胰岛素敏感度, 维生素 D 水平与空腹血糖及胰岛素抵抗呈负相关, 这些研究结果与笔者的结果相反, 考虑可能是参与者年龄差异较大、人群种族差异、生活地域不同有关, 导致的研究结果不一。

HbA1c、血压、病程是 DR 的高危因素, 临床治疗中应关注血压、血糖的控制, 减少 DR 的发生风险。高水平的 25 - OHD 是 DR 的保护性因素, 可能减少 DR 的发生率, 延缓 DR 的发展。研究结果提示在临床治疗中给予 DM 高危人群或 DM 患者预防性的补充维生素 D₃, 有助于预防 DR 的发生、延缓 DR 的进展。

但是, 笔者的研究没有排除紫外线对 25 - OHD 的影响, 不同的季节和地域紫外线照射时间及波长有明显差异, 再者户外活动也会影响血清 25 - OHD 水平, 研究中笔者尽量避免这些因素的影响, 研究时间跨度小, 地域分布集中, 但是参与者的户外活动时间无法做出统一。本研究样本量较少, 下一步研究应扩充样本量, 使其更能反映两者之间的关系。同时也在分子水平上做进一步研究, 探索 25 - OHD 作用的具体分子机制。

参考文献

- 1 Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090 - 1101
- 2 Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, *et al.* Serum apolipoproteins are associated with systemic and retinal microvascular function in people with diabetes[J]. *Diabetes*, 2012, 61(7): 1785 - 1792
- 3 Deguchi Y, Maeno T, Saishin Y, *et al.* Relevance of the serum apolipoprotein ratio to diabetic retinopathy[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2011, 55(2): 128 - 131
- 4 MacKinnon JR, Knott RM, Forrester JV. Altered L - selectin expression in lymphocytes and increased adhesion to endothelium in patients with diabetic retinopathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(9): 1137 - 1141
- 5 Bai N, Tang S, Lin J, *et al.* Study on relationship between leukocytes and early diabetic retinopathy[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2002, 18(2): 71 - 75
- 6 Aksoy H, Akcay F, Kurtul N, *et al.* Serum 1, 25 dihydroxy vitamin D [1, 25(OH)₂D₃], 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy[J]. *Clin Biochem*, 2000, 33(1): 47 - 51

- 7 Holick MF, Binkley NC, Bischoff – Ferrari HA, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7):1911 – 1930
- 8 Payne JF, Ray R, Watson DG, *et al.* Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy[J]. Endocr Pract, 2012, 18(2):185 – 193
- 9 Patrick PA, Visintainer PF, Shi Q, *et al.* Vitamin D and retinopathy in adults with diabetes mellitus[J]. Arch Ophthalmol, 2012, 130(6):756 – 760
- 10 Song SH, Gray TA. Early – onset type 2 diabetes: high risk for premature diabetic retinopathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(2):207 – 211
- 11 Qin Y, Ren H, Hoffman MR, *et al.* Aquaporin changes during diabetic retinopathy in rats are accelerated by systemic hypertension and are linked to the renin – angiotensin system[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(6):3047 – 3053
- 12 Lopes de Faria JB, Silva KC, Lopes de Faria JM, *et al.* The contribution of hypertension to diabetic nephropathy and retinopathy: the role of inflammation and oxidative stress[J]. Hypertens Res, 2011, 34(4):413 – 422
- 13 Looker HC, Nyangoma SO, Cromie D, *et al.* Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in Scotland[J]. Diabetologia, 2012, 55(9):2335 – 2342
- 14 ADA X. Strategies for improving diabetes care[J]. Diabetes Care, 2012, 35(suppl 1):S49
- 15 Kayaniyl S, Retnakaran R, Harris SB, *et al.* Prospective associations of vitamin D with beta – cell function and glycemia; the PROspective Metabolism and ISlet cell Evaluation (PROMISE) cohort study[J]. Diabetes, 2011, 60(11):2947 – 2953

(收稿日期:2013 – 09 – 29)

(修回日期:2013 – 10 – 15)

甲床修补结合甲板原位缝合治疗儿童甲床损伤

陈 真 徐 伟 陈海啸 袁赤亭

摘 要 **目的** 回顾性分析儿童甲下血肿合并甲床裂伤的相关致伤因素以及行甲床修补结合甲板原位缝合术治疗儿童甲下血肿的预后。**方法** 对 2010 年 2 月 ~ 2012 年 3 月期间在笔者医院急诊手术室接受甲床修补 + 甲板原位缝合术的 43 个儿童病例进行回顾性分析。其中男性患儿 28 例,女性患儿 15 例,年龄 1 ~ 13 岁,平均年龄 5.7 岁。优势侧手致伤率约为 48% (17/35),有 8 名 (19%) 患者由于年幼无法明确优势手。右手受伤 25 例 (58%),左手 18 例 (42%)。中指致伤率 51% (22 例),小指 27.8% (12 例),环指 11.6% (5 例),示指 6.9% (3 例),拇指 2.7% (1 例)。43 名患者均由钝性伤所致,其中房门夹伤 21 例 (48.8%),车门夹伤 13 例 (30.2%),石块压伤 9 例 (21%)。甲下血肿面积占 25% ~ 50% 28 例 (65.1%),50% ~ 75% 8 例 (18.6%), > 75% 7 例 (16.3%)。58% 的甲床裂伤位于手指远节近端 1/3,余位于手指远节远端 2/3,其中单纯纵、横裂伤 28 例 (65.1%),放射状裂伤 15 例 (34.9%),16 指合并远节指骨粉碎性骨折,但无一例出现骨折移位或骨折波及关节面。**结果** 所有患者在术后均得到了随访,平均随访时间为 7.3 个月。术后随访过程中有 5 例发生并发症,2 例患指新生指甲出现横向凹陷,3 指出现新生甲体粗糙、肥厚,但手指功能未受影响。余患者或家长均对手指外形及功能满意。**结论** 采用甲床修补结合甲板原位缝合治疗儿童甲下血肿合并甲床裂伤,方法简单、安全,疗效确切,手指外形和功能恢复满意。

关键词 儿童甲下血肿 甲床损伤 修复外科手术

[中图分类号] R658 [文献标识码] A

Clinical Study of Bed Nail Repair Combined with Fingernail Normal Position Suture for Treatment of Children Subungual Hematomas.

Chen Zhen, Xu Wei, Chen Haixiao, *et al.* Department of Orthopedic Surgery, Taizhou Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Zhejiang 317000, China

Abstract Objective To retrospectively analysis the related injury factors of children under the subungual hematoma combined with nail bed laceration and the prognosis of bed nail repair combined with fingernail normal position suture for treatment of subungual hematomas. **Methods** From February 2010 to March 2012, the method of bed nail repair combined with fingernail normal position suture was done for children subungual hematomas in forty – seven cases. There were 28 male and 15 female. The mean age of these patients was 5.7 years (range: 1 to 13 years). The dominant hand was injured in 17 patients rate (48%). Dominance could not be determined in 8 (19%) due to their young age. The right hand injury was seen in 25 (58%). The most frequently injured finger was the middle finger

作者单位: 317000 临海, 温州医科大学附属台州医院

通讯作者: 陈海啸, 电子邮箱: wlchenzhen@126.com