

原因可能是 CA-7000 采用散射比浊法测试,其原理是根据待测样品在凝固过程中散射光的变化并扣去原始血浆标本中原有色泽或浊度的百分比来确定凝固终点。而 CS5100 采用光电多波长透射光测试法配合百分比(测本底)凝固时间测定原理,由于可以检测多个波长,主波长发生分析错误的样品可以通过次波长进行检验,这种功能有利于获取难以只用主波长检测的分析数据。

参考文献

- 1 孙德华,冯厚梅,郑磊,等. CA7000 全自动血凝仪的抗干扰性能研究[J]. 南方医科大学学报,2010,30(8):1988-1989,1992
- 2 郑志友,徐玉兵,杨柳生,等. 溶血和脂血标本对凝血检测的影响因

素探讨[J]. 检验输血与检验,2013,15(1):25-27

- 3 唐宁,曹文静,夏汛生,等. ACLTOP 全自动血凝分析系统的性能评价[J]. 医疗设备信息,2007,22(2):48-51
- 4 邓予晖. 不同类型血凝分析仪的抗干扰功能[J]. 中国误诊学杂志,2005,5(2):258-259
- 5 朱征,杨敏,田彬,等. 高脂血对凝血分析影响及处理方法的临床研究[J]. 医学信息,2011,24(10):6582-6583
- 6 乔秀真. 溶血标本对 sysmex CA-1500 仪检测血凝四项结果的影响[J]. 河北医药,2014,36(3):413-414
- 7 徐晓杰,徐斐,陈小剑. 溶血对三台血凝分析仪测定结果的影响[J]. 检验医学,2006,21(5):540-542

(收稿日期:2015-10-06)

(修回日期:2015-10-16)

糖尿病性黄斑水肿的心血管危险因素研究

周荣乐 汪晓瑜 雷晓琴

摘要 目的 探讨糖尿病性黄斑水肿心血管相关危险因素。**方法** 回顾性纳入 223 例糖尿病性视网膜病变患者,其中糖尿病性黄斑水肿患者 70 例。记录患者一般信息、实验室检查及临床情况,运用 Logistic 回归分析糖尿病性黄斑水肿的相关心血管危险因素。**结果** 共纳入糖尿病性黄斑水肿患者 70 例。与无黄斑水肿患者相比较,DME 患者女性较多见($P=0.007$),糖尿病病程更长($P=0.001$),收缩压更高($P=0.000$),体重指数较大($P=0.001$),低密度脂蛋白胆固醇($P=0.015$)、空腹血糖($P=0.002$)水平更高,而高密度脂蛋白胆固醇水平偏低($P=0.036$)。二元 Logistic 回归分析显示糖尿病病程($P=0.000$)、体重指数($P=0.003$)、收缩压($P=0.001$)、空腹血糖($P=0.037$)、低密度脂蛋白胆固醇($P=0.008$)等均与 DME 相关。**结论** 糖尿病性黄斑水肿可能与糖尿病病程、血压、血脂、血糖以及体重指数相关。

关键词 糖尿病性黄斑水肿 高血压 高脂血症 空腹血糖

中图分类号 R54 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.04.017

Cardiovascular Risk Factors of Diabetic Macular Edema. Zhou Rongle, Wang Xiaoyu, Lei Xiaoqin. Department of Ophthalmology, Xi'an No. 4 Hospital, Shaanxi 710004, China

Abstract Objective To study the cardiovascular risk factors of diabetic macular edema (DME). **Methods** Totally 223 patients with diabetic retinopathy were retrospectively included. Routine information, clinical features, and laboratory parameters were analyzed, and binary logistic regression was used to assess the cardiovascular risk factors of DME. **Results** Seventy patients with DME were included. Patients with DME had more female, longer duration of diabetes, higher levels of systolic pressure, fasting blood-glucose, low density lipoprotein cholesterol, body mass index (BMI), and lower high density lipoprotein cholesterol ($P<0.05$). Logistic regression model demonstrated that duration of diabetes, blood pressure, blood sugar, low density lipoprotein cholesterol, and BMI ($P<0.05$) were all associated with DME. **Conclusion** Duration of diabetes, blood pressure, blood sugar, low density lipoprotein cholesterol, and BMI are all associated with DME.

Key words Diabetic macular edema; Hypertension; Hyperlipemia; Fasting blood-glucose

糖尿病性视网膜病变是糖尿病的一种严重的微血管病变,也是失明的主要原因之一。糖尿病性黄斑

水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病性视网膜病变的重要表现形式^[1]。据国外报道,DME 的发生率可达 25.4%,而其中有临床意义的 DME 的发生率达 17.6%,国内几家大型的医院报道 DME 的发生率与此类似^[2-4]。据估计,到 2025 年,全世界糖尿病

基金项目:陕西省科技厅社会发展科技攻关项目(2015SF106)

作者单位:710004 西安市第四医院眼科

患者将达2.5亿,而近年来,随着经济水平的提高,我国糖尿病发生率的攀升,可以预计,DME可能成为糖尿病患者视力受损的最主要原因。

DME的发病主要与血-视网膜屏障的受损相关。一些细胞、炎性因子如血管内皮细胞生长因子、白细胞介素等参与DME的发生及进展。其他的一些DME相关危险因素如糖尿病病程、蛋白尿、血脂等已被报道^[5]。但截至目前,很少有研究探讨常见的心血管疾病危险因素,如吸烟、饮酒、体重指数、高脂血症及高血压等与DME的关系,实际上,这些危险因素大部分可以控制,对DME心血管疾病相关危险因素的探讨,可能进一步促进DME的治疗方面的研究。本研究通过一回顾性病例对照研究,探讨可能与DME相关的心血管疾病危险因素,旨在为DME的防治做更好的准备。

对象与方法

1. 研究对象:选择2012年5月~2015年3月在西安市第四医院眼科连续住院的经眼底荧光血管造影(fluorescein fundus angiography, FFA)确诊为糖尿病视网膜病变的2型糖尿病患者223例。其中,男性105例,女性118例。患者年龄35~88岁,平均年龄 56.16 ± 12.60 岁,糖尿病病程3~40年,平均病程 13.07 ± 5.35 年。根据眼底检查、FFA、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)的结果,判断是否存在DME,将患者分为病例组和对照组,其中病例组70例,对照组153例。糖尿病的诊断标准依据世界卫生组织制定的诊断标准:有糖尿病相关症状包括以下1条:①随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;②空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L;③口服糖耐量试验2h血糖 ≥ 11.1 mmol/L。DME的诊断标准依据糖尿病视网膜病变早期治疗研究组(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS)定义的有临床意义的黄斑水肿,OCT示黄斑部视网膜增厚,黄斑中心凹下液体积聚,FFA显示黄斑区局部、弥漫或者花瓣样荧光素渗漏^[6]。所有患者均排除青光眼、高度近视等其他眼病病史,也未进行任何眼内手术及眼内激光治疗,若患者有计划书中某样项目缺失则被排除,此外,严重心肺功能、肝肾功能受损以及晚期癌症的患者也被排除。本研究的样本量主要参照Logistic回归的分析因素以及病例对照研究的样本量统计公式计算^[7]。

2. 研究方法:(1)研究内容:本研究为回顾性病例对照研究。自制《糖尿病性黄斑水肿调查表》,由

受过培训的1名眼科医生筛选出糖尿病视网膜病变病案,直接填写或询查有关内容,并反复核对,最后录入Excel 2003软件。一般信息如年龄、性别、病程、吸烟及饮酒史、既往史、临床症状和体征均来源于病历资料,相关实验室指标均在受试者空腹8h后进行抽血检查,包括甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、尿酸、空腹血糖等。操作由检验科专业人员进行。体重指数(BMI)=体重(kg)/身高(m²);所有患者的血压也按照标准程序检测。(2)偏倚的控制:研究选择本地区连续入院的糖尿病视网膜病变的患者以控制选择偏倚;填写调查表时并进行最少2次核对,可减少测量偏倚;疾病相关细节若患者不能准确说出,可询问患者亲戚或护养人,尽量减少回忆偏倚;运用Logistic回归尽量减少混杂偏倚。

3. 统计学方法:所有数据均录入Excel数据表格,运用SPSS 17.0软件进行计算。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布性资料采用一元方差分析,非正态分布性资料则采用Mann-Whitney U检验计算;计数资料以百分率表示,采用卡方检验,必要时运用Fisher确切概率法计算。运用二分类Logistic回归分析计算DME的可能相关因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. DME的发生率:共纳入糖尿病视网膜病变的2型糖尿病患者223例,其中DME患者70例,占31.39%。该组患者年龄37~88岁,平均年龄 58.1 ± 12.77 岁,女性46例,平均病程 16.1 ± 5.49 年。

2. DME患者及对照组的基线资料:与非DME患者比较,DME患者女性较多见($P = 0.007$),糖尿病病程更长($P = 0.001$),收缩压更高($P = 0.000$),体重指数较大($P = 0.001$),低密度脂蛋白胆固醇($P = 0.015$)、空腹血糖($P = 0.002$)水平更高,而高密度脂蛋白胆固醇水平偏低($P = 0.036$,表1)。

3. DME相关心血管危险因素的Logistic回归分析:糖尿病病程($P = 0.000$, OR = 1.189, 95% CI: 1.096 ~ 1.289)、体重指数($P = 0.003$, OR = 1.242, 95% CI: 1.075 ~ 1.435)、收缩压($P = 0.001$, OR = 1.054, 95% CI: 1.021 ~ 1.088)、空腹血糖($P = 0.037$, OR = 1.394, 95% CI: 1.020 ~ 1.904)、低密度脂蛋白胆固醇($P = 0.008$, OR = 2.739, 95% CI: 1.305 ~ 5.746)等均与DME相关(表2)。

表 1 DME 患者与对照组的基本临床特征

项目	DME 患者 ($n = 70$)	非 DME 患者 ($n = 153$)	P
年龄 (岁)	58.1 ± 12.77	55.27 ± 12.46	0.120
女性/男性	46/24	72/81	0.007
收缩压 (mmHg)	132.27 ± 11.08	120.40 ± 16.10	0.000
舒张压 (mmHg)	79.51 ± 7.07	77.24 ± 10.73	0.107
病程 (岁)	16.10 ± 5.49	11.69 ± 4.69	0.000
饮酒 (是/否)	25/45	47/106	0.278
吸烟 (是/否)	17/53	42/111	0.373
体重指数 (kg/m^2)	23.01 ± 2.90	21.78 ± 2.29	0.001
空腹血糖 (mmol/L)	5.48 ± 1.91	4.80 ± 1.30	0.002
尿酸 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	275.90 ± 103.76	255.39 ± 99.32	0.159
甘油三酯 (mmol/L)	1.96 ± 0.82	1.72 ± 0.89	0.065
总胆固醇 (mmol/L)	4.04 ± 1.01	4.03 ± 1.20	0.961
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.73 ± 0.70	2.46 ± 0.81	0.015
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	1.04 ± 0.40	1.18 ± 0.46	0.036

表 2 DME 心血管危险因素 Logistic 回归分析

项目	B	SE	Df	P	OR	95% CI
常量	-16.999	3.096	1	0.000	0.000	
糖尿病病程	0.173	0.041	1	0.000	1.189	1.096 ~ 1.289
体重指数	0.216	0.074	1	0.003	1.242	1.075 ~ 1.435
收缩压	0.053	0.016	1	0.001	1.054	1.021 ~ 1.088
空腹血糖	0.332	0.159	1	0.037	1.394	1.020 ~ 1.904
低密度脂蛋白胆固醇	1.008	0.378	1	0.008	2.739	1.305 ~ 5.748

讨 论

随着全球范围内糖尿病患病率及发生率升高,糖尿病视网膜病变的人群也在快速增加,而其中,DME 也作为最常见的致盲原因,受到越来越多的重视。一般而言,血糖控制不佳、高血压、高血脂可能与 DME 相关^[8]。然而,很少有研究系统探讨其他经典的心血管疾病危险因素,如吸烟、饮酒、体重等与 DME 的关系。本研究通过回顾性的病例对照研究,探讨传统的心血管疾病危险因素与 DME 的关系。结果提示,糖尿病病程、血压、血脂、血糖以及体重指数可能与 DME 相关。

糖尿病病程是视网膜病变最重要的危险因素,且病程越长,视网膜病变越严重^[9]。然而,黄斑水肿可发生于视网膜病变的各个阶段,黄斑水肿是否与糖尿病病程相关? 本研究肯定了两者的关系,这与之前国内外的研究结果是一致的,如国内有研究发现随着糖尿病病程的增长,DME 的发生率越来越高,且病程在 5 年以上的糖尿病患者 DME 发生率明显增加,最高可达 28%^[10]。

高血糖一直被认为是 DME 1 个重要的危险因素。本研究认为空腹血糖异常时较正常时发生 DME 的危险度是 1.394。这个结果和目前的研究结果类

似^[11,12]。原因在于长期的血糖升高会导致视网膜毛细血管内皮细胞的损伤,引起血管通透性的增加,细胞外液在黄斑区聚集;此外,高血糖亦会导致视网膜组织缺血、血流动力学紊乱,如静脉和毛细血管内静水压增加,最终导致血流成分渗出。尽管控制血糖可减少 DME 的发病,然而,对于早期的糖尿病视网膜病变患者,胰岛素的强化治疗可能会对 DME 暂时恶化^[13]。

一些流行病学研究发现了高血压与 2 型糖尿病中 DME 的关系,本研究的结果与之类似。但是,这些研究很少分析具体的血压层次,另外,最近的一项前瞻性研究也发现高舒张压是弥漫性、局限性黄斑水肿和无黄斑水肿的糖尿病性视网膜病变的共同危险因素,原因可能在于高血压会损伤血管内皮细胞、增加视网膜血管的灌注压,导致视网膜微血管通透性增加使血液渗出,视网膜组织水肿,进而压迫周围组织血管,引起血管阻塞或闭塞,导致视网膜缺血缺氧,进一步加重 DME^[14]。

本研究还发现高水平的低密度脂蛋白胆固醇与 DME 相关,而且,其风险比为 2.739,可能与 DME 的联系最为密切。具体机制尚不清楚,机制可能与脂质沉积引起动脉粥样硬化,进而阻塞视网膜血管,导致

后者缺血缺氧;另外,在动脉粥样硬化形成的过程中,一些细胞因子和炎性介质,包括血管内皮细胞等因子的产生将导致血管通透性增加,血-视网膜屏障受损,进而导致 DME^[15]。体重指数也与 DME 相关,体重指数越高,其与 DME 联系越大。WESDR 研究小组发现体重指数超标的患者发生糖尿病视网膜病变的概率是正常体重人群的 3 倍^[16]。这也可能反映体重指数是作用于其他危险因素起作用的,它本身可能仅是一个标志。

笔者研究发现了糖尿病病程、血压、血脂、血糖以及体重指数都可能与 DME 相关。但是,鉴于回顾性病例对照研究的设计上缺乏论证力度,其结果仍然有待于进一步开展前瞻性研究予以证实。

参考文献

1 Das A, McGuire PG, Ranganamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(7):1375-1394

2 Arevalo JF. Diabetic macular edema: changing treatment paradigms [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014, 25(6):502-507

3 Xie XW, Xu L, Wang YX, *et al.* Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006 [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(11):1519-1526

4 王宁, 许迅, 邹海东, 等. 上海北新泾社区 2 型糖尿病患者黄斑水肿患病情况调查 [J]. *中华眼科杂志*, 2007, 43(7):626-630

5 Diep TM. Risk factors associated with diabetic macular edema [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(3):298-305

6 Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema [J]. *Curr Diab Rep*, 2012, 12(4):346-354

7 王家良. 临床流行病学-临床科研设计、衡量与评价 [M]. 2 版. 上海:上海科技出版社, 2001: 96

8 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, *et al.* Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) study group. Global prevalence and risk factors of diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(7):556-564

9 LeCaire TJ, Palta M, Klein R, *et al.* Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the wisconsin diabetes registry study and the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(3):631-637

10 王小川, 王燕, 黄小东, 等. 糖尿病黄斑水肿相关因素分析 [J]. *国际眼科杂志*, 2013, 13(8):1631-1632

11 Virk SA, Donaghue KC, Wong TY, *et al.* Interventions for diabetic retinopathy in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(5):1055-1064

12 Hammes HP, Welp R, Kempe HP, *et al.* Risk factors for retinopathy and DME in type 2 diabetes - results from the German/Austrian DPV database [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0132492

13 Zapata MA, Badal J, Fonollosa A. *et al.* Insulin resistance and diabetic macular oedema in type 2 diabetes mellitus [J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(9):1230-1232

14 Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, *et al.* UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis [J]. *Diabetologia*, 2001, 44(2):156-163

15 Noma H, Mimura T, Yasuda K, *et al.* Role of inflammation in diabetic macular edema [J]. *Ophthalmologica*, 2014, 232(3):127-135

16 Bandello F, Casalino G, Loewenstein A, *et al.* Pharmacological approach to diabetic macular edema [J]. *Ophthalmic Res*, 2014, 51(2):88-95

(收稿日期:2015-09-21)

(修回日期:2015-10-09)

雄激素非依赖性前列腺癌耐药转化过程中异常甲基化基因的鉴定

吴先华 李丽民 吴启旺 齐雪芬 洪巧珍

摘 要 目的 探讨 DNA 甲基化在雄激素非依赖性前列腺癌耐药转变过程中的作用。**方法** 以雄激素依赖性前列腺癌 LNCaP 细胞为对照组,雄激素非依赖性前列腺癌细胞 LNCaP-AI 为实验组,采用 Illumina DNA 甲基化芯片检测两组细胞基因组 DNA 甲基化水平,并对甲基化芯片数据进行生物信息学分析;实时荧光定量 RT-PCR 检测前列腺特异抗原 PSA mRNA 的相对表达量。**结果** LNCaP 细胞相比,发现 LNCaP-AI 细胞共有 2619 个基因甲基化水平发生改变,其中 758 个基因发生高甲基化,占差异基因的 28.9%,1860 个基因表现为低甲基化,占差异基因的 71.1%,这些差异甲基化基因涉及 Notch 信号通路和胰岛素样生长因子 1 信号通路。LNCaP-AI 细胞 PSA 基因甲基化水平上升了 3.67 倍,其 PSA mRNA 表达水平下调了 6.5 倍。**结论** DNA 甲基化参与了前列腺癌雄激素非依赖性转变的过程,可能是导致前列腺癌耐药的诱因之一。

基金项目:浙江省卫生厅医药卫生一般研究计划项目(2013KYA222)
作者单位:324000 衢州市柯城区人民医院检验科(吴先华、吴启旺、齐雪芬、洪巧珍);324000 衢州市人民医院检验科(李丽民)