

2 型糖尿病合并视网膜病变患者血浆 MDA、SOD 和 HbA1c 水平及意义

郑林燕 陈书程 王爱芳

摘 要 **目的** 探究 2 型糖尿病合并视网膜病变患者血浆丙二醛、超氧化物歧化酶和糖化血红蛋白水平变化及其临床意义。**方法** 选取 2016 年 1 月~2018 年 2 月于笔者医院诊治的 168 例 2 型糖尿病患者,根据是否合并视网膜病变分为病变组($n=81$)与无病变组($n=87$)。另选取同期于笔者医院体检的 85 例健康人员作为正常组。采用硫代巴比妥酸法测定血浆 MDA 含量,采用邻苯三酚自氧化法测定血浆 SOD 含量,采用高压液相法测定血浆 HbA1c 水平, *Pearson* 法对其进行相关性分析,受试者工作特征曲线(ROC)分析血浆 MDA、SOD、HbA1c 对病变的预测价值,对 2 型糖尿病合并视网膜病变的影响因素进行 *Logistics* 多因素分析。**结果** 病变组与无病变组患者血浆 MDA 与 HbA1c 水平均显著高于正常组且病变组显著高于无病变组($P<0.05$);病变组与无病变组患者血浆 SOD 水平显著低于正常组且病变组显著低于无病变组($P<0.05$)。 *Pearson* 相关性分析显示 2 型糖尿病合并视网膜病变患者血浆 MDA 水平与 HbA1c 呈显著正相关($P<0.05$),而与 SOD 水平呈显著负相关($P<0.05$); ROC 曲线分析显示血浆 MDA、SOD、HbA1c 的 AUC 值分别为 0.811、0.886、0.778,敏感度与特异性分别为 81.25%、62.07%; *Logistics* 多因素分析结果显示患者血浆 MDA、SOD、HbA1c 均为 2 型糖尿病合并视网膜病变的危险因素。**结论** 2 型糖尿病合并视网膜病变患者血浆 MDA 与 HbA1c 水平升高而血浆 SOD 水平降低,三者均可作为临床诊断的辅助检查指标。

关键词 2 型糖尿病合并视网膜病变 丙二醛 超氧化物歧化酶 糖化血红蛋白

中图分类号 R587.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.06.018

Levels and Significances of Serum MDA, SOD and HbA1c in Patients with Type 2 Diabetic Combined Retinopathy. Zheng Linyan, Chen Shucheng, Wang Aifang. Department of Endocrinology and Metabolism, Shaoxing Second Hospital, Zhejiang 312000, China

Abstract **Objective** To explore the changes of plasma malondialdehyde and superoxide dismutase and glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy and their clinical significances. **Methods** Totally 168 patients with type 2 diabetes diagnosed and treated in our hospital from January 2016 to February 2018 were divided into pathological group (81 cases) and non pathological group (87 cases) according to whether retinopathy or not. Another 85 healthy persons in our hospital during the same period were selected as normal group. The content of serum MDA was determined by thiobarbituric acid method. The content of plasma SOD was determined by pyrogalllic acid autoxidation. The level of plasma HbA1c was measured by high pressure liquid chromatography. The *Pearson* method was used to take the correlation analysis. Receiver operating characteristic curve(ROC) was used to analyze the predictive value of plasma MDA, SOD and HbA1c. *Logistics* multivariate analysis was used to analyze the influencing factors of type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy. **Results** The serum MDA and HbA1c levels in the lesion group and the non lesion group were significantly higher than those in the normal group, and the lesion group was significantly higher than the non lesion group ($P<0.05$). The plasma SOD level in the lesion group and the non lesion group was lower than that in the normal group, and the lesion group was significantly lower than the non lesion group($P<0.05$). The *Pearson* correlation analysis showed that the level of plasma MDA in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy was significantly correlated with HbA1c($P<0.05$), but significantly negatively correlated with the level of SOD($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC values of plasma MDA, SOD and HbA1c were 0.811, 0.886 and 0.778 respectively, and the sensitivity and specificity were 81.25% and 62.07% respectively. *Logistics* multivariate analysis showed that plasma MDA, SOD and HbA1c were all risk factors for type 2 diabetic retinopathy. **Conclusion** The level of plasma MDA and HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy is increased, and plasma SOD level is decreased, all of these three can be used the clinical diagnostic plasma indicators.

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY15H150023)

作者单位:312000 绍兴第二医院内分泌代谢科

通讯作者:郑林燕,电子信箱:linyanzheng8791@163.com

Key words Type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy; Malondialdehyde; Superoxide dismutase; Glycosylated hemoglobin

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)主要是由于糖尿病患者体内胰岛素代谢异常导致血糖升高的疾病且该病还可引发多种并发症,糖尿病视网膜病变是其主要并发症,主要由于糖尿病微血管发生病变导致眼营养或视功能障碍最终导致失明^[1]。研究表明 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的诱因之一,主要是糖尿病发生后引发毛细血管变化进而促使血管增殖物质积累并形成新生血管造成增殖性病变,因此寻找早期诊断该病的血清特异性指标具有重要意义^[2]。糖化血红蛋白(HbA1c)可有效评估患者体内血糖控制情况具有临床诊断价值^[3]。全身氧化应激反应(oxidative stress, OS)同样为 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的诱因,氧化应激反应与视网膜病变严重程度相关^[4]。目前关于 HbA1c 与血浆氧化应激指标联合分析 2 型糖尿病合并视网膜病变的研究相对较少,因此本研究主要分析 2 型糖尿病合并视网膜病变患者血浆丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、HbA1c 水平变化及其在临床诊疗中的应用价值。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2016 年 1 月~2018 年 2 月于笔者医院诊治的 168 例 2 型糖尿病患者,其中男性 77 例,女性 91 例,患者年龄 42~82 岁,平均年龄 56.12±6.34 岁。根据是否合并视网膜病变将 168 例患者分为病变组共 81 例,无病变组 87 例,所用患者均确诊为 2 型糖尿病。另选取同期于笔者医院体检的 85 例健康人员作为正常组,其中男性 38 例,女性 47 例,患者年龄 41~83 岁,平均年龄 57.59±6.27 岁。2 型糖尿病患者均符合 WHO 诊断标准^[5]。经眼底检查出现微血管瘤、硬性或软性渗出灶、新生血管等即被诊断为 2 型糖尿病合并视网膜病变^[6]。纳入标准:①近期末服用降脂类或抗氧化药物;②2 型糖尿病及微血管病变诊断符合相关诊断标准^[7];③2 型糖尿病患者无其他特殊病变。排除标准:①患有糖尿病酮症等急性并发症;②肝脏等脏器严重损伤;③患有影响本病诊断的白内障、青光眼等眼部疾病;④患有恶性肿瘤;⑤患有严重代谢综合征;⑥妊娠或哺乳期妇女。各组临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2. 样本的采集:所有受试者均空腹过夜(空腹时间>8h)并于次日清晨抽取静脉血 3ml,正常组于清晨抽取空腹静脉血 3ml,分别将血液样本放入抗凝试

管中,3000r/min 转速离心 10min,将分离的血浆置于-80℃超低温冰箱备用。

3. 血清 MDA、SOD、HbA1c 的测定:抽取静脉血当天,将采集的血样放入抗凝管中 2h 后离心 20min,采用高压液相法并利用 Sysmex 全自动生化分析仪(日本希森美康公司)及其配套试剂检测血浆 HbA1c。采用硫代巴比妥酸法测定血浆 MDA 含量,按照 MDA 试剂盒(上海信裕生物科技有限公司)操作说明将测试样品加入试管中并利用全自动酶标仪测定 MDA 的含量。MDA 可与硫代巴比妥酸形成红色产物且其在 532nm 处有最大峰值,并以 10nmol/ml 四乙氧基丙烷为标准物。采用邻苯三酚自氧化法测定血浆 SOD 含量,SOD 测试盒(南京建成生物工程研究所)包括试剂 R1、R2,将试剂 R1 与 R2 按 5:1 比例先后加入血浆样本,加入试剂 R2 后将样本置于全自动生化分析仪中,2min 后在 420nm 处测定 SOD 活性。

4. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料符合正态分布的数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析;计数资料用[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验;Pearson 法进行相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组血清 MDA、SOD、HbA1c 水平的比较:病变组与无病变组患者血浆 MDA 与 HbA1c 水平均高于正常组,且病变组高于无病变组,而病变组与无病变组患者血浆 SOD 水平低于正常组,且病变组低于无病变组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 3 组血浆 MDA、SOD、HbA1c 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MDA(μmol/L)	SOD(U/ml)	HbA1c(%)
正常组	85	11.21±1.23	102.16±11.51	5.67±1.24
无病变组	87	19.78±2.15*	86.15±9.48*	9.87±2.26*
病变组	81	25.59±3.67**	56.18±6.49**	17.19±1.57**

与正常组比较,* $P<0.05$;与无病变组比较,** $P<0.05$

2. 病变组血浆 MDA、SOD、HbA1c 水平相关性分析:Pearson 相关性分析显示 2 型糖尿病合并视网膜病变患者血浆 MDA 水平与 HbA1c 呈正相关,而与 SOD 水平呈负相关,差异均有统计学意义($P<0.05$)。详见图 1、图 2。

3. ROC 分析血浆 MDA、SOD、HbA1c 对病变的预

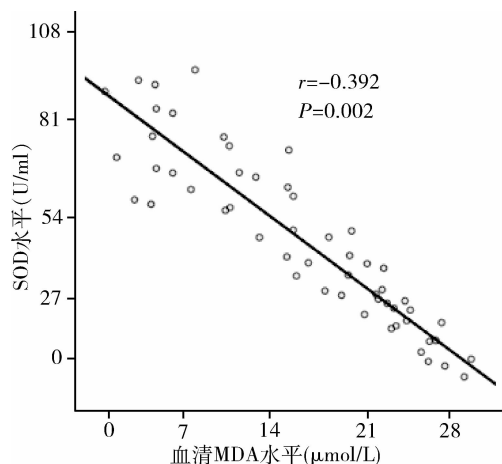


图1 病变组患者血浆MDA水平与SOD水平的相关性分析

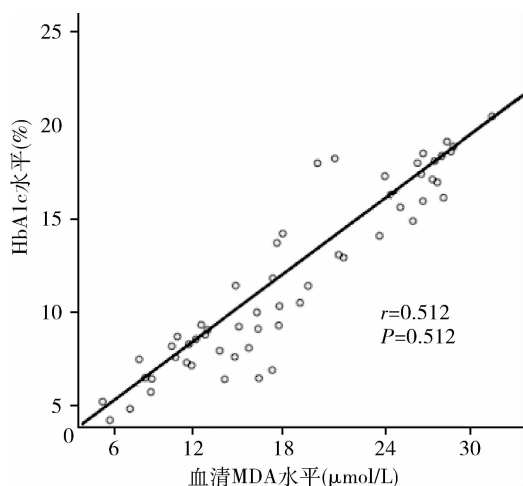


图2 病变组患者血浆MDA水平与HbA1c的相关性分析

测价值: 血浆MDA、SOD、HbA1c截点值分别为35.26 μmol/L、60.12 U/ml、20.01%, 敏感度为81.25%, 特异性为62.07%。详见图3、表2。

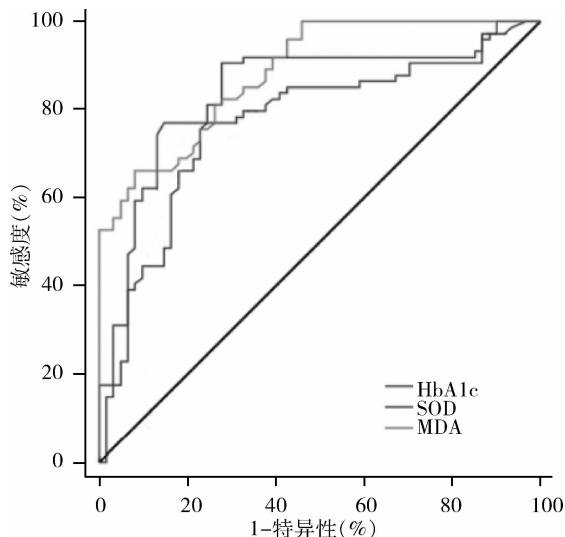


图3 血浆MDA、SOD、HbA1c的ROC分析

表2 血浆MDA、SOD、HbA1c的ROC分析

检测指标	AUC	标准误	Z	95% CI	P
HbA1c	0.811	0.021	7.601	0.728 ~ 0.864	0.000
MDA	0.886	0.032	12.224	0.816 ~ 0.942	0.000
SOD	0.778	0.034	6.349	0.697 ~ 0.834	0.000

4. 影响病变的危险因素分析: 将影响2型糖尿病患者发生视网膜病变的危险因素进行Logistics多因素分析, 患者血浆MDA、SOD、HbA1c均为2型糖尿病视网膜病变的危险因素。详见表3。

表3 2型糖尿病患者发生视网膜病变的Logistics多因素分析

相关指标	OR	β	SE	Wald χ^2	P	95% CI
年龄	1.570	0.451	0.238	3.589	0.246	1.215 ~ 2.028
病程	1.439	0.364	0.312	1.361	0.178	1.018 ~ 2.034
HbA1c	2.243	0.808	0.346	5.450	0.034	1.812 ~ 2.776
MDA	1.962	0.674	0.261	6.664	0.023	1.275 ~ 3.018
SOD	1.726	0.546	0.358	2.326	0.013	1.038 ~ 2.871

讨 论

2型糖尿病合并视网膜病变主要为胰岛素分泌代谢紊乱引起高血糖及微血管病变致使基膜增厚而形成微血管瘤, 造成视网膜血管损伤最终导致失明^[8]。最新研究表明35%的糖尿病患者存在视网膜病变甚至失明, 因而寻求有效防治2型糖尿病合并视网膜病变的途径具有重大意义^[9]。目前临床主要通过眼底检查确诊2型糖尿病合并视网膜病变, 但确诊时大部分患者视力明显下降, 而血清学检查是最适宜的筛查方式, 因此需从中找出具有较高敏感度及特异性的血清指标^[10]。HbA1c是由葡萄糖与血红蛋白结合而成, 其变化幅度可反映患者体内血糖平均浓度从而作为检测糖尿病的重要指标^[11]。2型糖尿病患者的全身应激反应而导致视网膜病变的发生, 且氧化应激反应程度与视网膜病变程度紧密相关^[12]。目前关于2型糖尿病合并视网膜病变患者血浆HbA1c与氧化应激指标水平变化的研究相对较少, 因此本研究主要探讨血浆HbA1c与氧化应激指标水平在2型糖尿病合并视网膜病变发生过程中的相关性及其临床应用价值。

HbA1c水平不仅可反映患者体内的血糖含量, 同时能改变血红蛋白生理生化功能而影响其携氧能力并提高红细胞黏度进一步导致视网膜缺氧从而引起眼底微血管病变^[13]。患者持续高血糖不仅促使循环蛋白质的结构和功能发生异常, 同时引发氧化应激反应即机体不断产生蛋白质非酶糖基化产物及氧自

由基(ROS)从而加重视网膜缺氧最终导致视网膜毛细血管形成微血栓。血浆MDA作为氧化应激中的氧化损伤标志物可间接反映患者体内ROS水平,且研究表明ROS增加时MDA也随之增加。研究表明糖尿病患者血液中MDA水平高于健康对照组^[14]。本研究结果显示,病变组与无病变组血清MDA、HbA1c水平显著高于正常组,病变组显著高于无病变组,说明2型糖尿病合并视网膜病变与血浆MDA、HbA1c水平变化密切相关,揭示血浆MDA、HbA1c水平可参与2型糖尿病视网膜病变发生及进展过程。同时相关性分析显示血浆MDA水平与HbA1c显著正相关,说明MDA、HbA1c可发挥协同作用促进2型糖尿病视网膜病变发生。ROC曲线分析显示血浆MDA、HbA1c对2型糖尿病合并视网膜病变具有较高的诊断价值,提示其可作为2型糖尿病合并视网膜病变患者早期诊断的预测因子。

生物体的活性氧清除体系可对ROS进行清除,清除系统主要包括各种抗氧化酶类或抗氧化物,其中SOD是机体内可特异性清除超氧阴离子自由基的生物体抗氧化酶,近来研究表明2型糖尿病慢性肾病患者体内SOD含量明显降低,且血清SOD水平可反应患者体内氧化应激水平^[15]。ROS水平与SOD活性呈负相关即SOD活性降低时ROS水平增加,研究表明糖尿病患者血液中MDA含量升高而SOD含量下降^[16]。近年来相关研究表明2型糖尿病患者血清SOD与糖尿病视网膜病变有关^[17]。本研究结果显示,病变组与无病变组血浆SOD含量均显著低于正常组,且病变组显著低于无病变组,说明血浆SOD水平与2型糖尿病合并视网膜病变发生及发展密切相关,进一步进行相关性分析显示病变组患者血浆MDA与SOD水平呈显著负相关,说明2型糖尿病合并视网膜病变患者体内血浆SOD水平降低并与患者病情进展相关。ROC曲线分析显示血浆SOD水平在诊断患者发生病变方面具有较高的临床应用价值,提示其可作为2型糖尿病合并视网膜病变患者早期诊断的重要指标。同时Logistics多因素分析结果显示血浆MDA、HbA1c、SOD水平均为2型糖尿病患者发生视网膜病变的危险因素。本研究结果显示,2型糖尿病合并视网膜病变患者血浆MDA、SOD、HbA1c水平与病变发生、发展相关并可反映病情严重程度,三者均可评估患者病情进展情况。

综上所述,2型糖尿病合并视网膜病变患者血浆MDA、HbA1c水平均升高且二者呈正相关,血浆SOD

水平降低且与血浆MDA呈负相关,三者均具临床诊断价值且可作为评估患者预后的指标。本研究也存在不足之处,关于2型糖尿病合并视网膜病变患者血浆MDA、SOD、HbA1c具体作用机制有待于进一步研究。

参考文献

- Xu X,Zhao X,Qian D,*et al.* Investigating factors associated with depression of type 2 diabetic retinopathy patients in China[J]. *PLoS One*,2015,10(7):e0132616
- Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic retinopathy [J]. *Primary Care*, 2015, 42(3): 451-464
- Zhu Y,Wang X,Wang W,*et al.* Expression and influence of pentraxin-3,HbA1c and ApoA1/ApoB in serum of patients with acute myocardial infarction combined with diabetes mellitus type 2[J]. *Exp Therap Med*,2018,15(5):4395-4399
- 罗娜. 视网膜光凝联合康柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病视网膜病变的RNFL厚度血清细胞因子含量评估[J]. *海南医学院学报*, 2016,22(16):1904-1907
- Alberti KG,Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1:diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. *Diabetic Medicine*,1998,15(7):539-553
- 金春花,李连喜,李梅芳,等. 新诊断2型糖尿病患者视网膜微血管异常的临床特征及危险因素研究[J]. *中国全科医学*,2015,18(5):493-497
- 中华医学会心血管病学分会. 中国成人2型糖尿病预防的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*,2014,30(4):277-283
- 胡伟. 2型糖尿病视网膜病变患者血清瘦素、脂联素水平测定及其意义研究[J]. *中国临床医生杂志*,2016,44(2):37-41
- Sundstrom JM,Hernandez C, Weber SR,*et al.* Proteomic analysis of early diabetic retinopathy reveals mediators of neurodegenerative brain diseases[J]. *Investigat Ophthalmol Visual Sci*,2018,59(6):2264-2274
- Wang Y,Han G,Guo B,*et al.* Hyaluronan oligosaccharides promote diabetic wound healing by increasing angiogenesis[J]. *Pharmacol Rep*, 2016,68(6):1126-1132
- van Valkengoed IG, Vlaar EM, Nierkens V,*et al.* The uptake of screening for type 2 diabetes and prediabetes by means of glycated hemoglobin versus the oral glucose tolerance test among 18 to 60-year-old people of south Asian origin:a comparative study[J]. *PLoS One*,2015,10(8):e0136734
- Behl T,Kaur I,Kotwani A. Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy [J]. *Survey Ophthalmol*, 2016, 61(2): 187-196
- Dominqueti CP,Dusse LM,Carvalho Md,*et al.* Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications[J]. *J Diabetes Complicat*,2016,30(4):738-745
- Furukawa S,Suzuki H,Fujihara K,*et al.* Malondialdehyde-modified LDL-related variables are associated with diabetic kidney disease in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2018,141:237-243