DOI:10.12289/j.issn.1008-0392.21155

·临床研究·

中老年 2 型糖尿病患者血清尿酸水平与视网膜病变的相关性

赵 坤[1],胡 静[1],杨少玲[2],王凤翎[2],范林艳[2],郭美祥[3]

(1. 安徽理工大学附属奉贤区中心医院心脏血管超声科,上海 201400;2. 上海交通大学附属第六人民医院南院心脏血管超声科,上海 201400;3. 上海交通大学附属第六人民医院南院内分泌科,上海 201400)

【摘要】目的 探讨中老年 2 型糖尿病患者血清尿酸(serum uric acid, SUA)水平与视网膜病变的相关性。**方法** 选取 2015 年 9 月—2020 年 9 月于安徽理工大学附属奉贤区中心医院内分泌科住院治疗且经过眼科会诊的中老年 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)患者,共 540 例,根据 SUA 水平四分位数分为 4 组,分别为 G1 组(SUA≤290 μmol/L,共 135 例)、G2 组(SUA 为 291~344 μmol/L,共 136 例)、G3 组(SUA 为 345~395 μmol/L,共 132 例)、G4 组(SUA≥396 μmol/L,共 137 例)。比较 4 组一般资料、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)发生率及随着 SUA 水平四分位数升高发生 DR 的风险。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价单因素及多因素 Logistic 回归模型诊断 DR 效能。**结果** 4 组间一般资料比较,患者糖尿病病程、体质量指数、空腹 C 肽、三酰甘油、高密度脂蛋白、直接胆红素、胱抑素 C 和估算肾小球滤过率指标之间差异有统计学意义($P<0.05$);4 组间 DR 发生率比较,随着 SUA 水平四分位数升高,DR 发生比例逐渐升高($P<0.01$)。多因素 Logistic 回归分析显示,与 G1 组相比,随着 SUA 水平四分位数升高患 DR 的风险逐渐增加(G2:OR=2.370,$P=0.004$;G3:OR=3.579,$P=0.000$;G4:OR=4.688,$P=0.000$)。ROC 显示,单因素变量中 SUA 诊断 DR 效能(AUC=0.657,$P<0.01$);多因素 Logistic 回归模型诊断 DR 效能(AUC=0.751,$P=0.000$)。**结论** SUA 是 DR 重要危险因素,降低 SUA 水平应为 DR 治疗的重要环节之一。本研究所建立的多因素 Logistic 回归模型在预测中老年 T2DM 患者 DR 发生具有一定的临床参考价值。

【关键词】血清尿酸;糖尿病,2 型;中老年;糖尿病视网膜病变

【中图分类号】R774.1 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1008-0392(2022)01-0070-07

Associations of serum uric acid level with diabetic retinopathy in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus

ZHAO Kun[1], *HU Jing*[1], *YANG Shaoling*[2], *WANG Fengling*[2], *FAN Linyan*[2], *GUO Meixiang*[3]

(1. Department of Cardiovascular Ultrasound, Fengxian District Central Hospital Affiliated to Anhui University of Science and Technology, Shanghai 201400, China; 2. Department of Cardiovascular Ultrasonography, South Campus of Shanhai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201400, China; 3. Department of Endocrinology, South Campus of Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201400, China)

【Abstract】Objective To investigate the relationship between serum uric acid (SUA) level and retinopathy in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes(T2DM). **Methods** A total of 540 middle-aged and elderly T2DM patients who were hospitalized in the Department of Endocrinology admitted in Fengxian District Central Hospital from September 2015 to September 2020 were enrolled in the study. Patients were divided into four groups according to SUA quartiles: group1(SUA≤290 μmol/L,

收稿日期:2021-04-19

基金项目:上海市科学技术委员会引导项目(18411970000);上海市卫生与计划生育委员会课题(201740053)

作者简介:赵 坤(1989—),男,主管技师,硕士研究生. E-mail:zzleaning@163.com

通信作者:杨少玲. E-mail:drysl@163.com

$n=135$), group2(SUA 291 – 344 μmol/L, $n=136$), group3(SUA 345 – 395 μmol/L, $n=132$), and group4(SUA≥396 μmol/L, $n=137$). The incidence of diabetic retinopathy(DR) was compared among the groups. The factors related to DR were identified by using the multivariate logistic regression analysis and the performance of Logistic regression model was evaluated with receiver operating characteristic curve(ROC). **Results** There were significant differences in diabetes duration, body mass index(BMI), fasting C-peptide, triacylglycerol, high-density lipoprotein, direct bilirubin, cystatin C and estimated glomerular filtration rate among four groups($P<0.05$). The prevalence of DR increased with increasing SUA level(P for trend<0.01). Multivariate logistic regression analysis showed that higher levels of SUA were associated with greater risk for DR; compared with the lowest quartile level(G1)(G2: OR=2.370, $P=0.004$; G3: OR=3.579, $P<0.001$; G4: OR=4.688, $P<0.001$, respectively). SUA had better diagnostic efficiency for DR among univariate variables(AUC=0.657, $P<0.01$); the AUC of SUR for diagnosis of DR in multivariate logistic regression model was 0.751($P<0.001$). **Conclusion** The study indicates that SUA is an important risk factor for DR; it may be used for predicting risk of DR in middle-aged and elderly patients with T2DM; and reducing SUA levels may be an essential part of DR treatment.

【Key words】 serum uric acid; diabetes, type 2; middle-aged and elderly; diabetic retinopathy

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最常见的微血管并发症之一,也是导致视力受损和失明的主要原因[1]。有研究显示 DR 的早期诊治可使其发生严重视力丧失的风险减少 57%[2],但 DR 早期症状较为隐匿,致盲又往往是突然发生。因此,DR 早期诊断及干预治疗有助于预防和延缓 DR 发生发展,使患者在致盲前得到有效治疗具有重要临床意义。血清尿酸(serum uric acid, SUA)是嘌呤类化合物最终分解产物,主要在肝脏、肠道和血管内皮中合成。程远等[3]研究发现,高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)与 T2DM 患者早期肾脏损害密切相关。孔令斯等[4]研究显示 SUA 水平升高是 T2DM 患者发生缺血性脑卒中的独立危险因素。新近发表的一项荟萃分析结果显示,SUA 水平上升与患者全因死亡率及心血管疾病死亡率升高显著相关[5]。另一方面,日本的一项前瞻性队列研究发现在男性 T2DM 患者中,SUA 高水平与 DR 发生风险的增加密切相关,而在女性患者中未发现类似结果,提示,SUA 可能是预测男性 T2DM 患者未来发生 DR 的有用生物标志物[6]。但在以往较多文献中少有研究针对中老年 T2DM 高危人群进行 SUA 与 DR 的相关性探讨。因此,本研究通过探讨中老年 T2DM 高危人群的 SUA 不同水平与 DR 之间的相关性,旨为临床早期预防及诊断 DR 提供参考依据。

1　资料与方法

1.1　研究对象

选取 2015 年 9 月—2020 年 9 月于安徽理工大学附属奉贤区中心医院内分泌科住院治疗且经过眼科会诊的 540 例中老年 T2DM 患者为研究对象,其中男性 329 例、女性 211 例,年龄 40~89 岁,平均年龄(63.29±11.08)岁;糖尿病病程 10(5,15)年。根据 SUA 水平四分位数分为 4 组:G1 组,SUA≤290 μmol/L,共 135 例;G2 组,SUA 为 291~344 μmol/L,共 136 例;G3 组,SUA 为 345~395 μmol/L,共 132 例;G4 组,SUA≥396 μmol/L,共 137 例。纳入标准:(1) 符合中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)诊断标准[7]的 T2DM 患者,即典型 DM 症状加上空腹葡萄糖≥7.0 mmol/L 或随机葡萄糖≥11.1 mmol/L 或口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h 血糖≥11.1 mmol/L,无 DM 症状者,需改日重复检查。(2) 符合 DR 诊断标准[8]的患者,参照中华医学会眼科学会眼底病学组制订的《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》标准。(3) 年龄≥40 岁。(4) 所有患者均签署知情同意书。排除标准:(1) 其他类型糖尿病或糖尿病急性并发症;(2) 既往伴有眼部外伤或手术史、白内障、青光眼;(3) 急慢性眼部炎症或患有其他视网膜疾病者,如视网膜静脉阻塞、高血压视网膜病变等;(4) 合并血液循环系统疾病;(5) 屈光间质混浊影响眼底观察者;(6) 临床资料不完整患者。

1.2　研究方法

一般资料收集：住院医师工作站收集受试者的性别、年龄、身高、体质量、收缩压(systolic blood pressure，SBP)、舒张压(diastolic blood pressure，DBP)、吸烟、饮酒、糖尿病病程、高血压病程。计算体质量指数(body mass index，BMI)=体质量/身高^{2}和脉压差(PP)=SBP−DBP。

生化指标收集：采用AU5800-全自动生化分析仪测量并收集空腹血糖(fasting plasma glucose，FPG)、三酰甘油(triglyceride，TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein，HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein，LDL)、直接胆红素(direct bilirubin，DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin，IBIL)、估算肾小球滤过率(estimation of glomerular filtration rate，eGFR)、糖化白蛋白(glycated albumin，GA)、血清尿酸(serum uric acid，SUA)；高效液相色谱法测量糖化血红蛋白(glycated hemoglobin，HbAlc)。采用XN-10全自动模块血液分析仪测量并收集血小板计数(platelet count，PLT)、淋巴细胞计数(lymphocyte)，计算血小板/淋巴细胞计数比值(platelet-to-lymphocyte ratio，PLR)；采用cobas-601罗氏全自动免疫分析仪测量并收集空腹C肽(fasting C-pepetide，F-CP)、胱抑素C(cystain C，Cys-C)。

1.3　统计学处理

应用SPSS 23.0统计软件进行数据处理。计量资料符合正态分布以$\bar{x}\pm s$表示，非正态分布数据以$P_{50}(P_{25},P_{75})$表示。4组间比较采用单因素方差分析，方差不齐则采用Welch检验。计数资料用$n(\%)$表示，组间比较采用χ^2检验。DR影响因素采用多因素Logistic回归分析，ROC评价单因素SUA及多因素Logistic回归模型诊断DR的效能。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　一般资料比较

结果显示，4组患者糖尿病病程、体质量指数、空腹C肽、三酰甘油、高密度脂蛋白、直接胆红素、胱抑素C和估算肾小球滤过率指标之间差异有统计学意义($P<0.05$)，其余指标之间差异无统计学差异($P>0.05$)，见表1。

2.2　不同SUA水平的中老年T2DM患者DR发生率变化

结果显示，G1组、G2组、G3组、G4组DR病变的发生率分别为11.9%、27.2%、34.1%、43.1%。随着SUA水平四分位数的升高，DR发生比例逐渐升高($P<0.01$)，见图1。

表1　4组患者一般资料比较

Tab.1　Comparison of general data of 4 groups of patients　[$\bar{x}\pm s$，$n(\%)$，$P_{50}(P_{25},P_{75})$]

指标	G1组($n=135$)	G2组($n=136$)	G3组($n=132$)	G4组($n=137$)	P
性别(男)	73(54.1)	88(64.7)	79(59.8)	89(65.0)	0.214
年龄/岁	61.37±10.48	63.37±11.15	63.84±10.80	64.59±11.71	0.099
糖尿病病程/年	10(4,15)	10(4,15)	10(6,14)	11(8,18)	<0.05
高血压病程/年	1(0,5)	2(0,8)	2(0,11)	3(1,8)	0.185
吸烟	53(39.3)	62(45.6)	54(40.9)	53(38.7)	0.648
饮酒	31(23.0)	40(29.4)	28(21.2)	43(31.4)	0.168
BMI/(kg·m^{-2})	24.74±3.26	25.71±3.34	25.53±3.45	26.23±4.33	<0.01
脉压差/mmHg	59.57±18.37	60.03±17.07	60.73±17.57	63.92±17.08	0.162
空腹血糖/(mmol·L^{-1})	8.44±2.79	8.51±2.77	8.90±2.93	8.76±2.74	0.499
空腹C肽/(ng·mL^{-1})	1.67(1.03,2.18)	1.71(1.20,2.41)	2.07(1.43,2.67)	2.19(1.43,3.09)	<0.01
糖化血红蛋白(%)	9.51±2.27	9.61±1.84	9.35±1.95	9.27±2.09	0.489
糖化白蛋白(%)	26.37±7.92	26.76±6.18	26.29±6.76	26.02±6.58	0.848
三酰甘油/(mmol·L^{-1})	1.34(0.84,2.10)	1.73(1.24,2.64)	1.80(1.26,2.62)	1.89(1.31,3.00)	<0.01
HDL/(mmol·L^{-1})	1.14±0.29	1.03±0.29	1.04±0.24	1.03±0.31	<0.01
LDL/(mmol·L^{-1})	3.01±0.93	3.07±0.90	3.28±0.96	3.15±1.07	0.102
直接胆红素/(μmol·L^{-1})	2.10(1.30,2.80)	2.18(1.60,2.89)	2.10(1.43,3.10)	2.30(1.71,3.32)	<0.01
间接胆红素/(μmol·L^{-1})	9.10(6.50,11.57)	9.03(7.20,12.47)	8.83(6.61,12.61)	9.20(7.05,11.84)	0.809
胱抑素C/(mg·L^{-1})	1.02(0.80,1.52)	1.25(0.95,1.69)	1.40(1.02,1.75)	1.62(1.12,2.25)	<0.01
eGFR/(mL·min^{-1}·1.73m^{-2})	100.11±33.19	89.66±28.10	79.19±28.47	75.77±30.93	<0.01

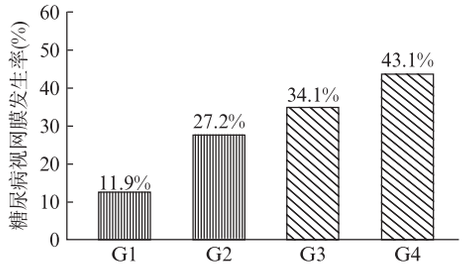


图 1　不同 SUA 水平的中老年 T2DM 患者 DR 发生率变化
Fig. 1　Incidence of DR in middle-aged and elderly T2DM patients with different SUA levels

2.3　DR 影响因素的单因素和多因素 Logistic 回归分析

以中老年 T2DM 患者有无 DR 为因变量(赋值：0=无,1=有),以性别、年龄、脉压差、吸烟状态、糖尿病病程、高血压病程、空腹 C 肽、三酰甘油、低密度脂蛋白、直接胆红素、糖化血红蛋白、血小板计数/淋巴细胞计数比值、胱抑素 C、血清尿酸为自变量,分别进行单因素和多因素 Logistic 回归分析。

单因素 Logistic 回归结果显示：脉压差、糖尿病病程、高血压病程、血小板计数/淋巴细胞计数比值、低密度脂蛋白、直接胆红素、胱抑素 C 和血清尿酸均是 DR 危险因素,见表 2。

多因素 Logistic 回归结果显示：糖尿病病程、血小板计数/淋巴细胞计数、糖化血红蛋白和血清尿酸是 DR 危险因素。根据筛选变量建立预测模型：Logit(P) = −7.151+0.050×糖尿病病程+0.007×血小板计数/淋巴细胞计数+0.132×糖化血红蛋白+0.006×血清尿酸;模型 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示,P = 0.348(P>0.05),提示该模型拟合程度较好,具有较好的校准度,见表 2。

另一方面,根据 SUA 水平四分位数亚变量分组,并以 G1 组作为参照组的多因素 Logistic 回归结果显示：随着 SUA 水平四分位数升高,DR 发生风险显著增加(均 P<0.05),见表 3。

表 2　DR 影响因素的单因素和多因素 Logistic 回归分析
Tab. 2　Univariate and multivariate Logistic regression analysis of risk factors of DR

变量	单因素分析			多因素分析		
	B	OR(95%CI)	*P*	*B*	OR(95%CI)	*P*
性别	−0.062	0.940(0.643~1.374)	0.748			
年龄/岁	0.016	1.016(0.999~1.034)	0.066			
脉压差/mmHg	0.014	1.014(1.003~1.025)	<0.01			
吸烟	0.360	1.434(0.976~2.107)	0.067			
糖尿病病程/年	0.058	1.060(1.032~1.089)	<0.01	0.050	1.051(1.019~1.085)	0.002
高血压病程/年	0.039	1.040(1.014~1.067)	<0.01			
空腹 C 肽/(ng·mL^{-1})	0.153	1.166(0.988~1.376)	0.069			
三酰甘油/(mmol·L^{-1})	−0.048	0.953(0.838~1.083)	0.460			
血小板/淋巴细胞计数(×10^{9})/(L^{-1})	0.007	1.007(1.003~1.012)	<0.01	0.007	1.007(1.002~1.012)	0.005
低密度脂蛋白/(mmol·L^{-1})	0.214	1.239(1.024~1.498)	<0.05			
直接胆红素/(μmol·L^{-1})	0.035	1.188(1.040~1.357)	<0.05			
糖化血红蛋白(%)	0.079	1.082(0.989~1.185)	0.087	0.132	1.141(1.028~1.267)	0.013
胱抑素 C/(mg·L^{-1})	0.231	1.260(1.074~1.478)	<0.01			
尿酸/(μmol·L^{-1})	0.007	1.006(1.004~1.009)	<0.01	0.006	1.006(1.004~1.009)	0.000
常量				−7.151		0.000

B：系数;95%CI：95%置信区间;OR：优势比

表 3　SUA 不同水平与 DR 影响因素的多因素 Logistic 回归分析
Tab. 3　Multivariate Logistic regression analysis of different levels of SUA and DR influencing factors

SUA 水平	*B*	SE	Wald	OR	95%CI	*P*
G1	—	—	20.928	—	—	0.000
G2	1.004	0.349	8.275	2.730	1.377~5.412	0.004
G3	1.275	0.343	13.798	3.579	1.826~7.013	0.000
G4	1.545	0.346	19.886	4.688	2.377~9.244	0.000

2.4　ROC 评价单因素及多因素 Logit(P)诊断 DR 的效能

ROC 分析结果显示,单因素变量中 SUA 诊断 DR 效能(AUC = 0.657,95%CI = 0.609 ~ 0.705,P < 0.01);多因素 LogitP 模型诊断 DR 效能(AUC = 0.759,95%CI = 0.716 ~ 0.803,P<0.001)见表 4 及图 2。

表 4　单因素及 Logit(P)诊断 DR 效能

Tab. 4　Single factor and Logit(P) diagnostic efficiency of DR

变量	AUC	SE	95%CI	P
糖尿病病程	0.641	0.026	0.562 ~ 0.666	<0.001
糖化血红蛋白	0.590	0.025	0.540 ~ 0.639	0.001
血小板计数/淋巴细胞计数	0.592	0.027	0.540 ~ 0.645	0.001
SUA	0.657	0.024	0.609 ~ 0.705	<0.001
Logit(P)	0.751	0.022	0.708 ~ 0.795	<0.001

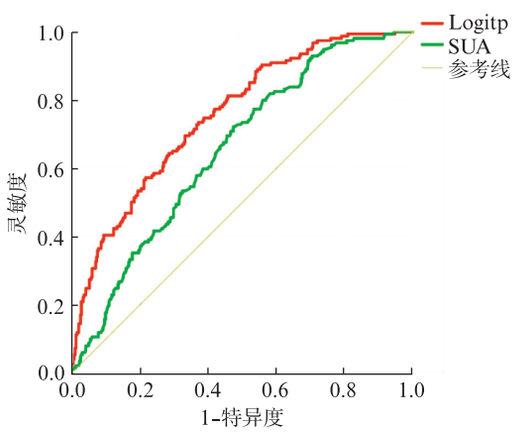


图 2　Logit(P)、SUA 对中老年 T2DM 患者 DR 预测价值的 ROC 曲线比较

Fig. 2　Comparison of ROC curves of Logit(P), SUA for predictive value of DR in middle-aged and elderly T2DM patients

3　讨　　论

糖尿病视网膜病变是 DM 最常见、最严重的微血管并发症,也是 DM 患者致盲最主要原因之一。DR 不仅严重威胁到 DM 患者的生存质量,同时也给社会医疗带来沉重的经济负担。因此,在临床针对中老年 T2DM 高危人群进行准确诊断和风险评估对预防和延缓 DR 发生发展具有重要意义。

本研究多因素 Logistic 回归结果显示,糖尿病病程、糖化血红蛋白、血小板计数/中性粒细胞计数比值、血清尿酸均是中老年 T2DM 患者 DR 的危险因素。糖尿病病程作为 DR 经典的危险因素已被众多文献所证实。Liu 等[9]针对 T2DM 患者进行为期 16 年的队列研究发现,DM 病程处于 10 年、15 年 DR 患病率分别为 25%、50%。郭学龙等[10]对 1 200 例不同 DM 病程患者的 DR 发生情况进行比较发现,DM 病程<5 年、5 ~ 15 年、16 ~ 25 年及>26 年的 DR 患病率分别为 21.09%、32.93%、49.42%、61.75%,呈逐渐上升趋势(P<0.05)。本研究亦显示 DM 病程是 DR 的危险因素之一(OR = 1.055,95%CI = 1.022 ~ 1.089,P = 0.000)与上述文献结果相符。另一方面,本研究显示 HbAlc 是 DR 危险因素(OR = 1.141,95%CI = 1.028 ~ 1.267,P = 0.013),即 HbAlc 每升高 1%,DR 发生的风险增加 14.1%。一项前瞻性研究证实[11],T2DM 血糖控制不良的患者(HbAlc>7 mmol/L),DR 并发玻璃体出血的风险增加 21%。郭雅丽等[12]研究显示,血糖控制良好的 T2DM 患者发生 DR 的风险显著低于血糖控制差的患者(OR = 0.450,95%CI = 0.212 ~ 0.957,P<0.05)。分析其原因可能是由于持续慢性高血糖状态导致血糖毒性串联反应,引发微循环缺血缺氧,致使机体氧化应激反应增强和促进炎症因子表达,进一步破坏血-视网膜屏障,从而导致 DR 发生风险增加。同时本研究结果还发现,高 PLR 是诱发 DR 发生的危险因素(OR = 1.007, 95% CI = 1.002 ~ 1.012, P = 0.017)与张雪琳[13]及 Akbas 等[14]研究结果相一致。PLR 被认为是一种可反映机体炎症反应状态的新型标志物。Yue 等[15]研究发现 DR 患者与非 DR 患者相比,PLR 显著升高,并且提出该指标可作为预测 DR 新型指标。韦玉等[16]研究亦显示 PLR 可作为诊断 DR 的良好指标之一,提示高 PLR 水平也可能为诱发 DR 发生不可忽视的重要因素,应当引起临床医师重视。

目前国内外学者对 SUA 与 DR 病变关系的研究尚存一定争议[17-21]。国内 Chen[17]及 Hu[18]等的研究均表明,T2DM 患者 SUA 水平升高并非 DR 患病的独立危险因素。但在一项纳入来自中国北京 17985 人的横断面研究中发现[19],SUA 水平增高是 DR 发生的独立危险因素。另一方面,在一项针对 749 例无增殖性 DR 的 T2DM 患者进行了为期 3 年的前瞻性研究发现,与 SUA<291.55 μmol/L 的 T2DM 患者相比,SUA 水平处于 351.05 ~ 416.50 μmol/L 及 SUA ≥416.50 μmol/L 的 T2DM 患者视网膜病变加重的风险增加(OR = 2.57 和 OR = 3.66)[20]。另一项针对 T2DM 患者与 DR 关系的研究在调整其他危险因素后的多因素 Logistic 回归分析显示,SUA 水平较

高（Q3 组：315.10～378.00 μmol/L 和 Q4 组：>378.00 μmol/L）与较低水平（Q1 组：≤264.00 μmol/L）相比，发生 DR 的风险较大（OR = 3.056，95% CI = 1.506～6.198；OR = 3.417，95% CI = 1.635～7.139）[21]。本研究根据此次研究的中老年 T2DM 患者 SUA 水平四分位数亚变量分组，并以 G1 组作为参照组的多因素 Logistic 回归结果显示：随着 SUA 水平四分位数升高，DR 发生风险均显著增加（G2：OR = 2.370，95%CI = 1.377～5.412，*P* = 0.004；G3：OR = 3.579，95%CI = 1.826～7.013 *P* = 0.000）；G4：OR = 4.688，95%CI = 2.377～9.244，*P* = 0.000）。本次研究结果与之相符。虽然目前 SUA 参与 DR 发生的确切机制尚不完全明确，据相关文献报道 SUA 可能在以下几个方面发挥作用：（1）当机体 UA 或血糖浓度处于高水平状态时，UA 通过氧化-抗氧化穿梭机制转变为促氧化剂[22]，造成体内氧化-抗氧化机制失衡，促进氧化应激导致活性氧类（reactive oxygen species，ROS）生成增多，ROS 激活 NLRP3 炎性小体，进一步导致 IL-1β（炎性细胞因子）的释放，最终造成视网膜组织损伤[23]。（2）血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）是血管内皮细胞增生、迁移、通透性增加和新生血管形成的有效介体。色素上皮衍生因子（pigment epithelium-derived factor，PEDF）属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员，可使 VEGF 表达下调，起到抗新生血管形成的作用，但高 UA 水平可降低 PEDF 的表达，进而导致玻璃体和视网膜中 VEGF 浓度升高，最终引起血-视网膜屏障（blood-retinal barrier，BRB）破坏。（3）神经退行性变、神经炎症和肾素-血管紧张素系统（renin-agiotensin system，RAS）激活、内质网应激也可能在 DR 的发展中也起着重要作用[24]。

目前，临床上为了更好预测 DR 发生，常需通过多项血液指标联合检查，这样势必会存在许多问题，如检测指标较少时，则预测精确度不足，检测指标较多时，一方面加重患者的经济负担，另一方面对医疗资源亦是极大的浪费。本研究依靠相对较少且相关性较强的指标建立预测模型。ROC 显示该模型诊断 DR 的效能相对较好（AUC = 0.759，95% CI = 0.716～0.803，*P*<0.001）。提示在临床实际工作中可结合患者经济条件酌情减少检查项目，从而减轻患者医疗负担，进一步推进精准医学的发展。

本研究存在一定的局限性：临床资料及实验室数据主要来源于住院医师工作站的电子病历系统，实验室相关指标存在少量缺失。横断面设计不能确定 SUA 与中老年 T2DM 患者 DR 发生之间的因果关系；本研究未纳入 40 岁以下的人群，以上这些局限性可能使研究结论存在一定的偏倚。因此，未来仍需要进行更大样本量及设计更为合理的前瞻性研究来进一步阐明 SUA 在 DR 发病中的作用。

综上所述，在中老年 T2DM 患者中，SUA 是影响 DR 发生的重要危险因素。提醒临床医生除了常规控制血糖、血脂、血压等传统影响 DR 发生的危险因素之外，还需要密切关注 SUA 水平，针对 SUA 平升高的中老年 T2DM 患者应警惕 DR 的发生，并及时给予相关的干预措施，对预防视力恶化、降低致盲的风险具有重要意义。但降低 SUA 水平是否可以降低 DR 的风险还需要进一步的研究。

【参考文献】

[1] SABANAYAGAM C，BANU R，CHEE M L，et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy：a systematic review[J]. Lancet Diabetes Endocrinol，2019，7(2)：140-149.

[2] TING D S，CHEUNG G C，WONG T Y，et al. Diabetic retinopathy：global prevalence，major risk factors，screening practices and public health challenges：a review[J]. Clin Exp Ophthalmol，2016，44(4)：260-277.

[3] 程远，王想，任晓静，等. 血清尿酸与 2 型糖尿病早期肾脏损害的相关性观察[J]. 中国糖尿病杂志，2018，26(9)：749-751.

[4] 孔令斯，陶敏，施映枫，等. 2 型糖尿病患者血清尿酸水平与缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 同济大学学报（医学版），2019，40(2)：190-195.

[5] 谭婷，李文芳，陈梁凯，等. 糖尿病患者血清尿酸水平与全因死亡率及心血管疾病死亡率 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志，2021，29(1)：7-13.

[6] LIU L，XIA R，SONG X Q，et al. Association between the triglyceride-glucose index and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes：a cross-sectional study[J]. J Diabetes Investig，2021，12(4)：557-565.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南（2013 年版）[J]. 中华糖尿病杂志，2014：6(7)：447-498.

[8] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南（2014 年）[J]. 中华眼科杂志，

2014,50(11):851-865.

[9] LIU Y Y, WANG M H, MORRIS A D, et al. Glycemic exposure and blood pressure influencing progression and remission of diabetic retinopathy: a longitudinal cohort study in GoDARTS[J]. Diabetes Care, 2013,36(12):3979-3984.

[10] 郭学龙,陈晓霞,邓辉琳. 糖尿病视网膜病变的相关危险因素分析[J]. 海南医学,2018,29(17):2394-2396.

[11] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33)[J]. Lancet, 1998,352(9131):837-853.

[12] 郭雅丽,周泽宸,田峰,等. 年龄分层下不同血糖控制水平与糖尿病视网膜病变的关联[J]. 中国慢性病预防与控制,2020,28(3):161-164.

[13] 张雪琳,刘霞,黎冬梅,等. 血小板/淋巴细胞比值对2型糖尿病患者发生糖尿病视网膜病变的诊断价值研究[J]. 中国全科医学,2017,20(19):2358-2362.

[14] AKBAS E M, DEMIRTAS L, OZCICEK A, et al. Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy[J]. Int J Clin Exp Med, 2014,7(7):1794-1801.

[15] YUE S, ZHANG J H, WU J Y, et al. Use of the monocyte-to-lymphocyte ratio to predict diabetic retinopathy[J]. Int J Environ Res Public Health, 2015,12(8):10009-10019.

[16] 韦玉,管世鹤,周强,等. 血小板与淋巴细胞比值在糖尿病视网膜病变中的诊断价值[J]. 安徽医科大学学报,2017,52(3):409-411.

[17] CHEN D H, SUN X F, ZHAO X X, et al. Associations of serum uric acid and urinary albumin with the severity of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes[J]. BMC Ophthalmol, 2020,20(1):467-471.

[18] HU Y M, LI Q G, MIN R, et al. The association between serum uric acid and diabetic complications in patients with type 2 diabetes mellitus by gender: a cross-sectional study[J]. PeerJ, 2021,9:e10691.

[19] CUI J, REN J P, CHEN D N, et al. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy in Beijing, China: a cross-sectional study[J]. BMJ Open, 2017,7(8):e015473.

[20] LEE J J, YANG I H, KUO H K, et al. Serum uric acid concentration is associated with worsening in severity of diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients in Taiwan: a 3-year prospective study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014,106(2):366-372.

[21] HOU L, SHI Y Z, WANG S C, et al. Associations of serum uric acid level with diabetic retinopathy and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Int Med Res, 2020,48(12):300060520963980.

[22] HAYDEN M R, TYAGI S C. Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle[J]. Nutr Metab(Lond), 2004,1(1):10.

[23] THOUNAOJAM M C, MONTEMARI A, POWELL F L, et al. Monosodium urate contributes to retinal inflammation and progression of diabetic retinopathy[J]. Diabetes, 2019,68(5):1014-1025.

[24] WONG T Y, CHEUNG C M GEMMY, L M, et al. Diabetic retinopathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016,2:16012.