

control group, atrial fibrillation group and AIS group ($P < 0.05$). The levels of serum BMP10, Lp-PLA2 and HbA1c in the atrial fibrillation group and the AIS group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum BMP10, Lp-PLA2 and HbA1c in the AIS group were higher than those in the atrial fibrillation group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum left ventricular ejection fraction was significantly lower and CHA2DS2-VASc score was significantly higher in the AIS group than in the atrial fibrillation group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum BMP10, Lp-PLA2, HbA1c levels were positively correlated with CHA2DS2-VASc scores ($r = 0.431, 0.509, 0.508, P < 0.001$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum BMP10, Lp-PLA2 and HbA1c for predicting AIS in NVAf patients were 0.781, 0.741 and 0.786, respectively, which were lower than 0.899 predicted by the combination of the three ($Z = 3.172, 4.156, 3.104, P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that $\text{BMP10} > 3.29 \text{ ng/mL}$, $\text{Lp-PLA2} > 12.07 \text{ ng/mL}$ and $\text{HbA1c} > 26.14 \text{ ng/mL}$ were risk factors for AIS in patients with NVAf ($P < 0.05$). **Conclusion** The increased levels of serum BMP10, Lp-PLA2 and HbA1c are closely related to NVAf complicated with AIS, which may be used as markers for the evaluation of NVAf complicated with AIS.

Key words: atrial fibrillation; ischemic stroke; bone morphogenetic protein 10; lipoprotein-associated phospholipase A2; glycosylated hemoglobin; relevance

心房颤动(简称房颤)是一种常见的心律失常,致残、致死率高,其中多数为非瓣膜性房颤(NVAf),对患者生命健康造成了严重威胁^[1]。相关研究表明,我国房颤的发病率呈上升趋势。缺血性脑卒中(AIS)为房颤的一种严重并发症,与未合并 AIS 患者相比,合并 AIS 的房颤患者致残率与病死率更高^[2]。骨形态发生蛋白 10(BMP10)是一种分泌蛋白,相关研究表明,BMP10 对复发性房颤有一定的预测价值^[3]。脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是一种炎症酶,可参与炎症反应的发生,且 Lp-PLA2 是影响 AIS 发生的因素^[4]。糖化血红蛋白(HbA1c)能够加快血管受损进程,导致粥样斑块累积,相关研究表明,HbA1c 是评估急性 AIS 患者预后的重要指标^[5]。目前,血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平与 NVAf 合并 AIS 的相关性尚不清楚,因此,本研究通过对 NVAf 合并 AIS 患者血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平及三者与 NVAf 合并 AIS 的关系进行研究,以期为 NVAf 合并 AIS 的临床研究提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2023 年 5 月本院收治的 320 例 NVAf 患者作为研究对象,根据是否合并 AIS 将患者分为房颤组(240 例)和合并 AIS 组(80 例)。房颤组男 124 例,女 116 例,年龄 50~79 岁,平均(65.21±7.55)岁;合并 AIS 组男 42 例,女 38 例,年龄 49~78 岁,平均(65.72±7.86)岁。纳入标准:NVAf 患者符合 NVAf 相关诊断标准^[6],合并 AIS 患者符合 AIS 相关诊断标准^[7];所有患者经心电图检查后确诊;临床病例资料完整。排除标准:合并精神类疾病者;合并恶性肿瘤患者;存在重症感染患者;存在血液疾病、免疫系统疾病患者;存在严重肝、肾功能不全患者;存在脑外伤、出血性脑血管疾病患者;存在先天性心脏病、心肌病、风湿性心脏病等患者。另选取同期在本院进行体检的 300 例健康体检

者作为对照组,其中男 155 例,女 145 例;年龄 49~80 岁,平均(66.03±8.29)岁。3 组年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象及其亲属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(2019-04-029)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 收集所有研究对象高血压史、饮酒史、糖尿病史、高血脂史、实验室常规指标[包括血清左心室射血分数(LVEF)、左心房内径(LAD)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、房颤卒中风险评分(CHA2DS2-VASc 评分)等]。

1.2.2 样品采集和保存 采集所有研究对象入院当日或体检当日清晨空腹静脉血 5 mL,静置 30 min,4℃ 环境下以 3 000 r/min(离心半径为 8 cm)离心 15 min 分离上清液,置于-80℃冰箱密封保存待测。

1.2.3 血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平检测 采用酶联免疫吸附试验检测血清 BMP10(上海联迈生物工程有限公司,货号:LM-80345HK)、Lp-PLA2(武汉华美生物工程有限公司,货号:CSB-E08319h)、HbA1c(上海柯雷生物科技有限公司,货号:E3197)水平,严格按照试剂盒说明书进行复孔实验操作,取平均值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析合并 AIS 患者血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 与 CHA2DS2-VASc 评分的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 单独及三者联合检测对 NVAf 患者合并 AIS 的诊断价值。采用

多因素 Logistic 回归分析 NVAF 患者合并 AIS 的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组、房颤组、合并 AIS 组血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平比较 对照组、房颤组、合并 AIS 组血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);房颤组、合并 AIS 组血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);合并 AIS 组血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平均高于房颤组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 对照组、房颤组、合并 AIS 组血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	BMP10	Lp-PLA2	HbA1c
对照组	300	2.83±0.31	10.87±1.15	23.46±2.39
房颤组	240	3.24±0.36 ^a	12.02±1.32 ^a	25.28±2.77 ^a
合并 AIS 组	80	3.65±0.41 ^{ab}	13.08±1.53 ^{ab}	27.34±2.91 ^{ab}
<i>F</i>		214.528	116.814	80.506
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,与房颤组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 房颤组与合并 AIS 组一般资料比较 房颤组与合并 AIS 组高血压史、糖尿病史、高血脂史、饮酒史、LAD、LVEDV 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。合并 AIS 组 LVEF 低于房颤组,CHA2DS2-

VASc 评分高于房颤组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平与 CHA2DS2-VASc 评分的相关性 Perason 相关分析结果显示,血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平与 CHA2DS2-VASc 评分均呈正相关($r=0.431、0.509、0.508,P<0.001$)。

2.4 血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 单独及三者联合检测对 NVAF 患者合并 AIS 的诊断价值 以血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平为检验变量,以是否合并 AIS 为状态变量绘制 ROC 曲线进行分析,结果显示,血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 单独检测预测 NVAF 患者合并 AIS 的曲线下面积(AUC)分别为 0.781、0.741、0.786,均低于三者联合预测的 0.899($Z=3.172、4.156、3.104,P<0.05$)。见表 3。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 NVAF 合并 AIS 的危险因素 以 NVAF 是否合并 AIS 为因变量(否=0,是=1),以 LVEF、CHA2DS2-VASc 评分(实测值),BMP10(>3.29 ng/mL=1, ≤ 3.29 ng/mL=0)、Lp-PLA2(>12.07 ng/mL=1, ≤ 12.07 ng/mL=0)、HbA1c(>26.14 ng/mL=1, ≤ 26.14 ng/mL=0)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,BMP10 >3.29 ng/mL、Lp-PLA2 >12.07 ng/mL、HbA1c >26.14 ng/mL 均是 NVAF 患者合并 AIS 的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 2 房颤组与合并 AIS 组一般资料比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	高血压史		糖尿病史		高血脂史	
		有	无	有	无	有	无
房颤组	240	103(42.92)	137(57.08)	81(33.75)	159(66.25)	95(39.58)	145(60.42)
合并 AIS 组	80	36(45.00)	44(55.00)	24(30.00)	56(70.00)	25(31.25)	55(68.75)
<i>t/χ²</i>		0.106		0.383		1.778	
<i>P</i>		0.745		0.536		0.182	

组别	<i>n</i>	饮酒史		LVEF (%)	LAD (mm)	LVEDV (mL)	CHA2DS2-VASc 评分(分)
		有	无				
房颤组	240	105(43.75)	135(56.25)	51.27±5.31	43.24±4.41	121.38±13.15	1.80±0.40
合并 AIS 组	80	36(45.00)	44(55.00)	46.36±4.85	44.13±4.72	118.54±12.73	4.65±0.51
<i>t/χ²</i>		0.038		7.318	1.519	1.685	51.618
<i>P</i>		0.845		<0.001	0.130	0.093	<0.001

表 3 血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 单独及三者联合检测对 NVAF 合并 AIS 的诊断价值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	最佳截断值	AUC	<i>P</i>	AUC 的 95%CI
BMP10	62.50	80.00	0.425	3.29 ng/mL	0.781	<0.001	0.721~0.841
Lp-PLA2	61.30	69.30	0.306	12.07 ng/mL	0.741	<0.001	0.680~0.801
HbA1c	67.50	78.00	0.455	26.14 ng/mL	0.786	<0.001	0.729~0.842
三者联合	80.00	86.10	0.661	—	0.899	<0.001	0.856~0.941

注:—表示无数据。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 NVAF 合并 AIS 的危险因素

指标	Wald χ^2	SE	β	OR	OR 的 95%CI	P
LVEF	3.054	0.308	0.538	1.713	0.937~3.133	0.081
BMP10	10.685	0.319	1.043	2.837	1.518~5.301	0.001
Lp-PLA2	11.253	0.324	1.087	2.965	1.571~5.595	0.001
HbA1c	10.043	0.334	1.058	2.882	1.498~5.546	0.002
CHA2DS2-VASc 评分	3.799	0.303	0.591	1.805	0.997~3.269	0.051

3 讨 论

房颤及其并发症发病率随年龄增长而升高,老年人群更易出现血栓相关疾病^[8-9]。目前,数字血管减影造影是诊断 AIS 的金标准,但多个影像学技术也常用于 AIS 的检查,如 CT 血管造影、彩超、磁共振血管成像。同时对患者神经系统和脑功能进行检查和评估,还有血液生化检查,包括血糖、血脂等指标,但这些指标只能排除导致 AIS 的潜在病因。相关研究显示,房颤患者脑卒中患病率比健康者高 2~7 倍,且相比其他疾病引起的脑卒中,房颤导致的脑卒中多见于大血管,因此梗死面积、致残率、致死率更大、更高,故早期识别其危险因素对防治脑卒中具有重要意义^[10]。

BMP10 主要在心房心肌中表达,是心房颤动复发的生物标志物^[11]。在稳定的房颤患者中,BMP10 与不良心血管事件关系密切,有助于指导房颤患者的治疗^[12]。BMP10 导致血管张力发生显著变化,血管平滑肌细胞层缩小,收缩力减弱,全身和右心室收缩压降低,诱导和维持其收缩状态^[13]。有研究表明,BMP10 与房颤患者 AIS 独立相关,BMP10 可能是房颤 AIS 患者的一种新的特异性生物标志物^[11]。本研究中,随着患者病情严重程度加重,患者血清 BMP10 水平逐渐升高,说明血清 BMP10 水平与 NVAF 患者合并 AIS 有关。本研究相关性分析发现,血清 BMP10 水平与 CHA2DS2-VASc 评分呈正相关,说明患者病情越重,血清 BMP10 水平越高,合并 AIS 的风险越大。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 BMP10 对 NVAF 患者合并 AIS 有辅助诊断价值,可以作为 NVAF 患者合并 AIS 的血清指标。本研究多因素 Logistic 回归分析发现,血清 BMP10 水平是影响 NVAF 患者合并 AIS 的危险因素,说明 BMP10 水平可作为临床评估 NVAF 患者合并 AIS 的生物学指标。

Lp-PLA2 是一种炎症标志物,参与动脉粥样硬化炎症反应,与脑卒中发生密切相关^[14]。作为 AIS 的新型血管炎性指标,Lp-PLA2 是脑血管疾病的预测因子,可对冠心病、脑梗死等心脑血管疾病早期进行预测^[15]。抑制 Lp-PLA2 通过阻断巨噬细胞 NLRP3 炎症小体激活来预防心脏炎症和纤维化^[16]。研究证实,LP-PLA2 是在心血管病的发生中具有较高的表达水平^[17]。本研究结果显示,患者病情越严重,血清 Lp-PLA2 水平越高,且血清 Lp-PLA2 水平与 CHA2DS2-

VASc 评分有一定的相关性,原因可能是 LP-PLA2 和低密度脂蛋白结合后引起血管内皮细胞损害,促使巨噬细胞和泡沫细胞增加,同时释放蛋白酶聚集在内皮细胞处,逐渐变成动脉粥样硬化。本研究结果显示,血清 Lp-PLA2 可以预测 NVAF 患者是否合并 AIS,说明 Lp-PLA2 有一定的诊断效能。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 Lp-PLA2>12.07 ng/mL 是 NVAF 合并 AIS 的危险因素,提示临床中检测 Lp-PLA2 水平有助于临床诊断,具有一定临床应用价值。

HbA1c 是血液中血糖与血红蛋白相结合的产物,是血红蛋白在高糖的作用下形成的非酶促反应产物,可反映出患者血糖情况。相关研究表明,HbA1c 的水平升高可增加心脑血管疾病患病风险^[18]。ZENG 等^[19]研究表明,HbA1c 是冠心病患者独立危险因素。有研究证明,AIS 并发脑微出血 (ISCMBs) 组患者 CHA2DS2-VASc 评分、HbA1c 水平明显大于 AIS 无脑微出血 (CMBs) 组患者,HbA1c 是影响 ISCMBs 发生的危险因素^[20]。有研究表明,急性 AIS 患者血清 HbA1c 水平升高,且重度组患者血清 HbA1c 水平较高,且相关性分析显示,血清 HbA1c 水平与急性 AIS 患者早期神经功能缺损严重程度呈正相关^[5]。本研究表明,合并 AIS 组患者血清 HbA1c 水平高于对照组和房颤组,与上述文献结果一致,说明高水平 HbA1c 可能刺激内皮素活性,加速血管收缩,同时导致粥样斑块的积累,引发 AIS。本研究相关性分析结果显示,血清 HbA1c 与 CHA2DS2-VASc 评分呈一定的相关性,说明 HbA1c 可以作为评估患者病情的生物指标。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 HbA1c>26.14 ng/mL 是 NVAF 患者合并 AIS 的危险因素,提示 HbA1c 可作为 NVAF 患者合并 AIS 的潜在标志物。本研究进一步分析发现,血清 HbA1c 可以作为 NVAF 患者合并 AIS 的预测指标,且 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 三者联合检测的诊断效能较高。

综上所述,血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平与 NVAF 合并 AIS 的发生有一定的关系。本研究的也存在一些不足之处,为单中心研究,结果可能存偏倚,后期需要多中心、长期随访研究,从而进行验证。

参考文献

[1] 于凯,张珍侠,王媛. 心房颤动合并冠心病患者行经皮冠

状动脉介入术后 3 种抗栓治疗疗效比较[J]. 实用临床医志, 2020, 24(12): 39-41.

[2] 孙静娴, 李静, 丁林锋, 等. 左心房内径与非瓣膜性房颤患者缺血性脑卒中风险的相关性分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(11): 35-38.

[3] REYAT J S, CHUA W, CARDOSO V R, et al. Reduced left atrial cardiomyocyte PITX2 and elevated circulating BMP10 predict atrial fibrillation after ablation[J]. JCI Insight, 2020, 5(16): e139179.

[4] 李慧英, 刘青, 李俊娟, 等. 血清 Lp-PLA2 联合 CHA2DS2-VASc 评分预测非瓣膜性心房颤动病人发生缺血性脑卒中的临床价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(7): 1286-1289.

[5] 张振岭, 唐淑俊, 孙燕, 等. cTnT、HbA1c 与急性缺血性脑卒中早期神经功能缺损严重程度的关系[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(5): 106-108.

[6] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 心房颤动基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(6): 465-473.

[7] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.

[8] 车静, 蔡耘, 刘娜, 等. 急性脑梗死患者血糖波动与 CHA2DS2-VASc 评分, mRS 评分及血清炎症因子水平的相关性研究[J]. 老年医学与保健, 2022, 28(1): 92-97.

[9] 杨志鹏, 邓爱华, 王长远, 等. 血清 D-二聚体及中性粒细胞/淋巴细胞比值对老年非瓣膜性心房颤动患者合并急性心源性缺血性脑卒中的预测价值[J]. 中国医药, 2022, 17(8): 1140-1144.

[10] 赵浩, 王敏博, 张子豪. 血清 sLOX-1、ESM-1 对急性缺血性脑卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后发生出血转化的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(3): 333-337.

[11] HIJAZI Z, BENZ A P, LINDBÄCK J, et al. Bone morphogenetic protein 10: A novel risk marker of ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2023, 44(3): 208-218.

[12] HENNINGS E, BLUM S, AESCHBACHER S, et al. Bone morphogenetic protein 10-a novel biomarker to predict adverse outcomes in patients with atrial fibrillation[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(6): e028255.

[13] WANG L, RICE M, SWIST S, et al. BMP9 and BMP10 act directly on vascular smooth muscle cells for Generation and maintenance of the contractile state[J]. Circulation, 2021, 143(14): 1394-1410.

[14] 王孝生, 张永祥, 刘杨俊. 吡拉西坦联合银杏叶片治疗缺血性脑卒中认知功能障碍的疗效及患者血清炎症因子、Lp-PLA2 水平变化[J]. 山东医药, 2023, 63(4): 85-88.

[15] 贺秋霞, 杜宇征, 孟祥刚, 等. 缺血性脑卒中病人 Lp-PLA2 与住院疗效的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(23): 4036-4038.

[16] LV S, ZENG Z, GAN W, et al. Lp-PLA2 inhibition prevents Ang II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking macrophage NLRP3 inflammasome activation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(12): 2016-2032.

[17] 黄伟东, 魏继鹏, 李健标. 血清 MMP-9、Lp-PLA2、CRP 水平对急性缺血性脑卒中介入治疗预后的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(4): 635-638.

[18] 甄伟兰, 袁丹, 王英鹏, 等. HbA1c、25(OH)D、UA 与 AIS 合并 CMBs 患者认知功能障碍的关系研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(6): 952-955.

[19] ZENG Y, ZHAO J, ZHANG J, et al. Development of a nomogram that predicts the risk of coronary heart disease in patients with hyperlipidemia[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2023, 28: 10742484231167754.

[20] 李寅珍, 张晶文, 郑永强. 血清 Hcy、hs-CRP、CysC 水平在缺血性脑卒中患者脑微出血发生及预后中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(4): 798-802.

(收稿日期: 2024-03-05 修回日期: 2024-07-18)

(上接第 3007 页)

人民卫生出版社, 2020: 4-6.

[11] 赵民. 中西医结合防治复发性口腔溃疡[M]. 济南: 济南出版社, 2009: 44-46.

[12] 韩永付, 马鹏涛, 李华龙, 等. 复发性口腔溃疡治疗前后患儿血清上皮细胞膜结合黏液素 1、CC 修饰趋化因子 11 水平变化及对复发的预测价值[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(11): 1412-1415.

[13] 曾晓红. SOCS-1、SOCS-3 在过敏性紫癜患儿 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞失衡中的作用[D]. 泸州: 西南医科大学, 2016.

[14] 黄元兰, 闫伟, 付兆强, 等. 细胞因子信号转导抑制因子(SOCS)与免疫调节[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2015, 7(3): 205-210.

[15] 卢本银, 史仁杰. 美沙拉嗪联合附子理中丸治疗脾胃阳虚证溃疡性结肠炎的效果及对血清 HIF-1 α 、SOCS-3 水平的影响[J]. 中国现代医生, 2019, 57(16): 30-33.

[16] 朱东东, 孙孟甜. 肠道菌群与溃疡性结肠炎患者血清 ET、SOCS-3、TLRs 水平的相关性[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(4): 436-440.

[17] 刘娜, 张华敏, 邓巧娟, 等. SOCS3 过表达对自身免疫性肝炎小鼠的保护作用[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(7): 899-902.

[18] HUANG Y. The novel regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA axis in cardiovascular diseases[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(12): 5768-5775.

[19] ZHOU X, WANG Z, XU B, et al. Long non-coding RNA NORAD protects against cerebral ischemia/reperfusion injury induced brain damage, cell apoptosis, oxidative stress and inflammation by regulating miR-30a-5p/YWHAG[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 9174-9188.

(收稿日期: 2024-01-10 修回日期: 2024-07-10)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.20.014

2 型糖尿病患者血清 VASH-1、TIMP-1 水平与视网膜病变的关系*

苏争宏¹, 姜旭光^{2△}

1. 陕西省商洛眼科医院眼底病科, 陕西商洛 726000; 2. 陕西省西安爱尔古城眼科医院眼底病科, 陕西西安 710068

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清血管生成抑制蛋白-1(VASH-1)、金属蛋白酶组织抑制物 1(TIMP-1)与糖尿病视网膜病变的关系。方法 选取 2020 年 1 月至 2021 年 1 月陕西省商洛眼科医院收治的 79 例 T2DM 患者作为研究对象。根据眼底荧光血管造影结果将患者分为无视网膜病变组、视网膜病变组。另选取 40 例同期健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 VASH-1、TIMP-1 水平。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 VASH-1、TIMP-1 水平对 T2DM 患者发生视网膜病变的预测价值。采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生视网膜病变的危险因素。结果 无视网膜病变组纳入 45 例患者、视网膜病变组纳入 34 例患者。无视网膜病变组与视网膜病变组 FPG、2 h PG、HbA1c、UACR 水平均高于对照组,且视网膜病变组均高于无视网膜病变组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。视网膜病变组 T2DM 病程长于无视网膜病变组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。无视网膜病变组与视网膜病变组血清 VASH-1 水平均高于对照组, TIMP-1 水平均低于对照组,且视网膜病变组血清 VASH-1 水平高于无视网膜病变组,视网膜病变组血清 TIMP-1 水平低于无视网膜病变组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 VASH-1、TIMP-1 预测 T2DM 患者发生视网膜病变的曲线下面积分别为 0.807、0.847。多因素 Logistic 回归分析结果显示,病程长、血清 VASH-1 高水平、TIMP-1 低水平为 T2DM 患者发生视网膜病变的危险因素($P < 0.05$)。结论 发生视网膜病变的 T2DM 患者血清 VASH-1 水平升高、TIMP-1 水平降低。血清 VASH-1、TIMP-1 为 T2DM 患者发生视网膜病变的影响因素,二者有望作为临床诊治 T2DM 患者发生视网膜病变的生物标志物。

关键词: 2 型糖尿病; 视网膜病变; 血管生成抑制蛋白-1; 金属蛋白酶组织抑制物 1; 炎症反应

中图分类号: R587.2; R774.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)20-3013-04

Relationship between serum VASH-1, TIMP-1 levels and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus*

SU Zhenghong¹, JIANG Xuguang^{2△}

1. Department of Fundus Diseases, Shangluo Eye Hospital, Shangluo, Shaanxi 726000, China;

2. Department of Fundus Diseases, Aier Eye Hospital, Xi'an, Shaanxi 710068, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum angiogenesis inhibitor protein-1 (VASH-1), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 79 patients with T2DM admitted to Shangluo Eye Hospital of Shaanxi Province from January 2020 to January 2021 were selected as the research objects. According to the results of fundus fluorescein angiography, the patients were divided into non-retinopathy group and retinopathy group. Another 40 healthy subjects were selected as the control group. The serum levels of VASH-1 and TIMP-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of serum VASH-1 and TIMP-1 levels for retinopathy in T2DM patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of retinopathy in T2DM patients. **Results** There were 45 patients in the non-retinopathy group and 34 patients in the retinopathy group. The levels of FPG, 2 h PG, HbA1C and UACR in the non-retinopathy group and the retinopathy group were higher than those in the control group, and those in the retinopathy group were higher than those in the non-retinopathy group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The duration of T2DM in the retinopathy group was longer than that in the non-retinopathy group, and the difference was statistically significant

* 基金项目: 陕西省重点研发项目(2022SF-367)。

作者简介: 苏争宏, 男, 副主任医师, 主要从事眼底病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 29059184@qq.com。

($P<0.05$). The serum levels of VASH-1 in the non-retinopathy group and the retinopathy group were higher than those in the control group, and the serum levels of TIMP-1 in the retinopathy group were lower than those in the control group, and the serum levels of VASH-1 in the retinopathy group were higher than those in the non-retinopathy group, and the serum levels of TIMP-1 in the retinopathy group were lower than those in the non-retinopathy group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum VASH-1 and TIMP-1 for predicting retinopathy in T2DM patients was 0.807 and 0.847 respectively. Multivariate Logistic regression analysis showed that long course of disease, high level of serum VASH-1 and low level of TIMP-1 were risk factors for retinopathy in T2DM patients ($P<0.05$). **Conclusion** The level of serum VASH-1 increased and TIMP-1 decreased in T2DM patients with retinopathy. Serum VASH-1 and TIMP-1 are influencing factors for retinopathy in patients with T2DM, and they are expected to be used as biomarkers for clinical diagnosis and treatment of retinopathy in patients with T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus; retinopathy; angiogenesis inhibitory protein-1; tissue inhibitor of metalloproteinase-1; inflammatory response

视网膜病变为 2 型糖尿病(T2DM)常见的微血管并发症。糖尿病视网膜病变患者血管生成因子和抑制因子相互作用,导致新生血管过度增殖、微血管损伤,且具有不可逆致盲性^[1]。因此,寻找生化标志物进行视网膜病变早期筛查有利于临床防治。血管生成抑制蛋白 1(VASH-1)可经血管内皮生长因子(VEGF)阻碍内皮细胞增殖、迁移,属于血管生成的负反馈调节剂^[2]。金属蛋白酶组织抑制物 1(TIMP-1)参与细胞外基质生成、降解等过程,和糖尿病血管病变有关^[3]。既往研究表明,糖尿病足患者血清 TIMP-1 呈低表达^[4]。目前血清 VASH-1、TIMP-1 水平与 T2DM 患者视网膜病变的相关性研究报道较少见,本研究分析了血清 VASH-1、TIMP-1 水平对 T2DM 患者视网膜病变的评估价值,以期为临床诊治 T2DM 患者视网膜病变提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 1 月陕西省商洛眼科医院收治的 79 例 T2DM 患者作为研究对象。根据眼底荧光血管造影结果将患者分为无视网膜病变组、视网膜病变组。纳入标准:T2DM 患者符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[5]中诊断标准;视网膜病变患者符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)》^[6]中诊断标准;单眼患病,最佳矫正视力 <0.1 ;眼底检查可见黄斑区黄斑水肿、出血等。排除标准:患有心、肝、肺、肾功能疾病;1 型糖尿病者;青光眼、黄斑前膜、黄斑裂孔等眼部疾病史;存在急性心肌梗死、脑血管疾病;近期有创伤、肿瘤、手术等者。另选取 40 例同期健康体检者作为对照组。所有研究对象及其亲属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究通过商洛眼科医院医学伦理委员会审核批准(2021201951-1)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集各组性别、年龄、体质量指数(BMI)、T2DM 病程、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)等

一般资料。

1.2.2 生化指标 采集所有研究对象晨起第一次尿的中段尿,采用尿特定蛋白分析仪检测清蛋白(UA)、肌酐(Cr)水平。采集所有研究对象清晨空腹静脉血,检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)水平,采用高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平。采用酶比色法检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。计算尿微量 UA 与 Cr 比值(UACR)。

1.2.3 血清 VASH-1、TIMP-1 采集所有研究对象清晨空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,放置在冰箱中保存待检。采用酶联免疫吸附试验检测血清 VASH-1、TIMP-1 水平。VASH-1 试剂盒购自美国 CUSABIO 公司,TIMP-1 试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司,所有操作均严格按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 VASH-1、TIMP-1 水平对 T2DM 患者发生视网膜病变的预测价值。采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生视网膜病变的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较 无视网膜病变组纳入 45 例患者、视网膜病变组纳入 34 例患者。无视网膜病变组与视网膜病变组 FPG、2 h PG、HbA1c、UACR 水平均高于对照组,且视网膜病变组均高于无视网膜病变组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。视网膜病变组 T2DM 病程长于无视网膜病变组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。