

· 论著 ·

血浆纤维蛋白原在糖尿病视网膜病变患者中的水平及意义

苏月 王洁 于珮

【摘要】 目的 探讨血浆纤维蛋白原在糖尿病视网膜病变(DR)患者中的水平及意义。**方法** 886例2型糖尿病住院患者根据眼底照相结果,分为无视网膜病变组(NDR组,552例)和视网膜病变组(DR组,334例),比较两组间的一般资料和血浆纤维蛋白原水平的差异,*Spearman*法分析纤维蛋白原与DR相关性,二元*Logistic*回归法对其危险因素建立方程。**结果** DR组血浆纤维蛋白原水平高于NDR组($t = -5.758, P < 0.001$)。并且,DR与纤维蛋白原呈正相关($r = 0.177, P < 0.001$)。二元*Logistic*回归分析显示,糖尿病病程($OR = 1.097, 95\% CI: 1.072 \sim 1.123$)、血浆纤维蛋白原($OR = 1.238, 95\% CI: 1.036 \sim 1.480$)和糖尿病肾病($OR = 3.534, 95\% CI: 2.589 \sim 4.822$)纳入回归方程(P 均 < 0.05),是DR的独立危险因素。进一步将DR组分为非增殖期视网膜病变组和增殖期视网膜病变组,结果显示随着DR病变程度的加重,血浆纤维蛋白原水平不断升高($F = 19.963, P < 0.001$)。**结论** DR患者体内血浆纤维蛋白原水平随着病变程度不断升高,是DR的独立危险因素。

【关键词】 2型糖尿病;糖尿病视网膜病变;血浆纤维蛋白原

基金项目:天津市科技支撑计划重点项目(13ZCZDSY01300);天津市卫生局科技基金(12KG135)

Level of plasma fibrinogen in patients with diabetic retinopathy and its significance Su Yue, Wang Jie, Yu Pei. Department of Diabetic Nephrology Dialysis, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), The Metabolic Diseases Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China
Corresponding author: Yu Pei, Email: yupeit@tjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the level of plasma fibrinogen in patients with diabetic retinopathy (DR) and its significance. **Methods** A total of 886 patients with type 2 diabetes mellitus were divided into two groups based on the results of fundus examination: non-diabetic retinopathy group (NDR group, $n = 552$) and diabetic retinopathy group (DR group, $n = 334$). The level of plasma fibrinogen and general information of both groups were compared. The correlation between plasma fibrinogen and DR was analyzed by *Spearman* method, and regression equation of risk factors was established using binary *Logistic* regression method. **Results** The level of plasma fibrinogen of DR group was higher than that of NDR group ($t = -5.758, P < 0.001$). Moreover, DR was positively correlated with plasma fibrinogen ($r = 0.177, P < 0.001$). Binary *Logistic* regression analysis showed that diabetic duration ($OR = 1.097, 95\% CI: 1.072-1.123$), plasma fibrinogen ($OR = 1.238, 95\% CI: 1.036-1.480$) and diabetic nephropathy ($OR = 3.534, 95\% CI: 2.589-4.822$) were included in the regression equation (all $P < 0.05$), and they were independent risk factors of DR. Then DR group were divided into non-proliferative diabetic retinopathy group and proliferative diabetic retinopathy group, the results showed that the level of plasma fibrinogen increased with the progression of DR ($F = 19.963, P < 0.001$). **Conclusion** The level of plasma fibrinogen increases with the progression of DR, and it is an independent risk factor of DR.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Diabetic retinopathy; Plasma fibrinogen

Fund program: Tianjin Science and Technology Support Plan Key Projects (13ZCZDSY01300); Tianjin Municipal Health Bureau of Science and Technology Fund (12KG135)

糖尿病视网膜病变(DR)是导致成人失明的主要原因,2012 年发表在《Diabetes Care》上的一篇荟萃分析显示,全球糖尿病患者中 DR 患病率为 34.6%^[1]。而中国的数据则显示 DR 患病率是 23%^[2]。血浆纤维蛋白原是具有凝血功能的蛋白质,可以反映机体的凝血状态,与糖尿病血管病变的发生、发展密切相关^[3]。本项研究旨在探讨血浆纤维蛋白原在 DR 患者中的水平及意义。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取天津医科大学代谢病医院 2013 年 7 月至 2015 年 6 月住院的 2 型糖尿病患者 886 例,其中男性 445 例,女性 441 例,平均年龄(56.50 ± 10.20)岁,所有受试者均符合 1999 年世界卫生组织 2 型糖尿病诊断标准。眼底镜检后,按照 2002 年 DR 国际临床分级标准进行诊断分级,将入选对象分为无视网膜病变组(NDR 组)552 例和视网膜病变组(DR 组)334 例,其中非增殖期视网膜病变 305 例,增殖期视网膜病变 29 例^[4]。

排除标准:(1)1 型糖尿病、妊娠期糖尿病以及其他特殊类型糖尿病。(2)糖尿病急性并发症、急慢性感染、手术及其他应激状态。(3)合并其他眼底病变,或因屈光间质混浊无法看清眼底者。(4)合并严重心、脑血管疾病,肝、肾功能不全,血液系统疾病,恶性肿瘤者。(5)近 3 个月服用阿司匹林、避孕药、肝素等影响凝血系统药物者。

本研究经本医院伦理委员会批准,研究对象均签署了知情同意书。

1.2 观察指标

1.2.1 病史采集和体格检查 询问患者年龄、性别、糖尿病病程、吸烟及饮酒情况等一般资料,测量身高、体重、腰围、臀围和血压,计算体重指数、腰臀比。

1.2.2 生化指标检测 受检者晚餐后禁食水 12 h,次日清晨空腹采肘静脉血,免疫比浊法测定纤维蛋白原,乳胶增强免疫比浊法测定超敏 C 反应蛋白(hsCRP),高压液相法测 HbA1c,日本 HATACHI 全自动生化分析仪检测生化全项,采用 MVIS-2035 全自

动血液流变分析仪检测血流变,留取 24 h 尿检测尿微量白蛋白(24 hUMA)和总蛋白(24 hUTP)含量。以上均取患者入院后第一次检查结果。

1.2.3 眼底检查 入选对象均由 1 名专业技术人员,使用日本 TOPCON TRC-NW7SF 照相机眼底拍摄照片。

1.2.4 其他糖尿病慢性并发症的筛查 (1)下肢动脉彩色超声:采用美国 GE LOGIQ7 尖端彩色超声系统,检查双侧股动脉、腘动脉及足背动脉血管内径、血管狭窄程度等。(2)神经传导速度测定:采用上海 NDI-200P+ 型肌电图/诱发电位仪测定双侧正中神经、尺神经、桡神经、胫神经、腓肠神经、腓神经的感觉神经和运动神经传导速度。患者出现手足指(趾)对称性感觉障碍等临床症状,且伴有神经电生理证实有神经传导速度减慢,可诊断为糖尿病周围神经病变。(3)静息心电图及超声心动图:患者出现心前区压榨痛等典型临床症状,同时伴有心电图、超声心动图等辅助检查的异常,考虑诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病。(4)X 线骨密度扫描:采用美国 GE 公司生产的 LUNAR 型双能 X 线骨密度仪测量腰椎(L₂₋₄)和股骨近端(即股骨颈、三角区和大转子)的骨密度。(5)糖尿病肾病:以尿微量白蛋白 >30 mg/24 h 作为临床诊断早期糖尿病肾病的主要标准。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行数据统计分析。正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较用 t 检验,3 组间均数比较采用单因素方差分析。计数资料组间比较用 χ^2 检验,主要研究对象及赋值方法见表 1。DR 与各参数间的关系分析采用 Spearman 相关分析。多因素分析采用二元 Logistic 回归法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较 DR 组的病程、收缩压、尿酸、尿素氮、肌酐、hsCRP、血浆纤维蛋白原、24 hUMA、24 hUTP 水平均高于 NDR 组(P 均 < 0.05),而血红蛋白、总胆红素、谷丙转氨酶、 γ -谷氨酰转肽酶水平和血黏度均低于 NDR 组(P 均 < 0.05)。此

表 1 主要研究对象及赋值方法

变量	赋值					
	-1	1	2	3	4	5
血黏度	降低	正常	升高	-	-	-
下肢血管狭窄程度(%)	-	狭窄程度 = 0	0 < 狭窄程度 \leq 25	25 < 狭窄程度 \leq 50	50 < 狭窄程度 \leq 75	狭窄程度 > 75
骨密度	-	正常	骨量减低	骨质疏松	-	-

注: - 表示无此项

外,DR 组糖尿病肾病发生率、下肢血管狭窄程度和胰岛素的应用率均高于 NDR 组(P 均 <0.05),而骨密度降低的发生率低于 NDR 组($P < 0.05$)。两组间性别、年龄、吸烟、饮酒、体重指数、腰围、腰臀比、舒张压、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HbA1c、果糖胺、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、极低密度脂蛋白-胆固醇、谷草转氨酶水平、冠状动脉粥样硬化性心脏病、周围神经病变的患病率相比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 2。

2.2 DR 与各指标相关性分析 以两组间有差异的指标为观察对象,采用 Spearman 相关分析法进行

统计,发现 DR 与病程、收缩压、尿酸、尿素氮、肌酐、血浆纤维蛋白原、24 hUMA、24 hUTP、糖尿病肾病发生率、下肢血管狭窄程度和胰岛素的应用呈正相关(P 均 <0.05),与血红蛋白、总胆红素、谷丙转氨酶、 γ -谷氨酰转肽酶水平、血黏度和骨密度降低呈负相关(P 均 <0.05),见表 3。

2.3 DR 相关因素的 Logistic 回归分析 以是否发生 DR 为因变量,将上述经 Spearman 相关分析有意义的指标作为自变量,进行二元 Logistic 回归分析,结果显示病程、血浆纤维蛋白原和糖尿病肾病纳入回归方程(P 均 <0.05),是 DR 的独立危险因素,见表 4。

表 2 NDR 组和 DR 组基本资料比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	吸烟(否/是)	饮酒(否/是)	BMI(kg/m ²)	腰围(cm)
NDR 组	552	283/269	56.6 ± 10.60	313/239	405/147	26.4 ± 3.70	92.7 ± 9.90
DR 组	334	162/172	56.3 ± 9.60	197/137	232/102	26.6 ± 4.00	93.1 ± 9.90
$t(\chi^2)$ 值		0.636 ^a	0.361	0.442 ^a	1.573 ^a	-0.570	-0.626
P 值		0.425	0.718	0.506	0.210	0.569	0.531
组别	例数	腰臀比	病程(年)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	FPG(mmol/L)	P2PG(mmol/L)
NDR 组	552	0.92 ± 0.05	6.9 ± 6.30	135.2 ± 18.60	80.7 ± 9.70	8.78 ± 2.73	13.97 ± 3.91
DR 组	334	0.92 ± 0.56	11.7 ± 6.80	143.0 ± 22.10	82.0 ± 11.30	8.84 ± 2.35	13.89 ± 3.42
$t(\chi^2)$ 值		0.133	-10.647	-5.631	-1.706	-0.342	0.286
P 值		0.894	<0.001	<0.001	0.088	0.732	0.775
组别	例数	HbA1c(%)	FMN(mmol/L)	Hb(g/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
NDR 组	552	8.86 ± 2.11	0.34 ± 0.09	139.54 ± 16.14	2.00 ± 1.26	5.17 ± 1.16	1.34 ± 0.30
DR 组	334	8.94 ± 2.01	0.35 ± 0.09	132.14 ± 22.84	2.03 ± 1.59	5.27 ± 1.49	1.36 ± 0.66
$t(\chi^2)$ 值		-0.564	-1.448	5.638	-0.216	-1.032	-0.493
P 值		0.573	0.148	<0.001	0.829	0.302	0.622
组别	例数	LDL-C(mmol/L)	VLDL-C(mmol/L)	TBIL(μmol/L)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	γ-GGT(IU/L)
NDR 组	552	3.22 ± 0.92	0.61 ± 0.30	13.73 ± 4.93	26.38 ± 21.10	21.73 ± 12.51	29.79 ± 24.03
DR 组	334	3.33 ± 1.19	0.59 ± 0.28	12.06 ± 8.02	22.37 ± 16.43	20.41 ± 11.87	26.70 ± 16.11
$t(\chi^2)$ 值		-1.505	0.825	3.843	2.97	1.542	2.078
P 值		0.133	0.409	<0.001	0.003	0.123	0.038
组别	例数	UA(μmol/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	hsCRP(mg/L)	FIB(g/L)	血黏度(-1/1/2)
NDR 组	552	299.74 ± 80.36	5.82 ± 2.42	68.62 ± 28.54	2.69 ± 2.97	3.03 ± 0.77	69/336/147
DR 组	334	318.33 ± 86.95	7.45 ± 4.77	96.35 ± 89.38	3.43 ± 3.97	3.37 ± 0.98	87/166/81
$t(\chi^2)$ 值		-3.235	-6.721	-6.744	-3.14	-5.758	26.731 ^a
P 值		0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
组别	例数	24 hUMA(mg/L)	24 hUTP(g/L)	糖尿病肾病(无/有)	下肢血管狭窄程度(1/2/3/4/5)		
NDR 组	552	53.51 ± 83.77	0.31 ± 0.71	399/153	282/44/137/71/17		
DR 组	334	126.89 ± 124.11	0.86 ± 1.29	122/212	112/48/106/57/11		
$t(\chi^2)$ 值		-10.493	-8.211	109.819 ^a	28.821 ^a		
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
组别	例数	冠状动脉粥样硬化性心脏病(无/有)	周围神经病变(无/有)	骨密度(1/2/3)	胰岛素应用(无/有)		
NDR 组	552	154/398	256/296	23/79/17	187/365		
DR 组	334	107/227	135/199	63/75/24	69/265		
$t(\chi^2)$ 值		1.714 ^a	2.996 ^a	13.643 ^a	17.696 ^a		
P 值		0.190	0.083	0.001	<0.001		

注:NDR 组:无视网膜病变组;DR 组:视网膜病变组;BMI:体重指数;SBP:收缩压;DBP:舒张压;FPG:空腹血糖;P2PG:餐后 2 h 血糖;FMN:果糖胺;Hb:血红蛋白;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;VLDL-C:极低密度脂蛋白-胆固醇;TBIL:总胆红素;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶; γ -GGT: γ -谷氨酰转肽酶;UA:尿酸;BUN:尿素氮;Cr:肌酐;hsCRP:超敏 C 反应蛋白;FIB:纤维蛋白原;24 hUMA:24 h 尿微量白蛋白;24 hUTP:24 h 尿总蛋白;^a: χ^2 值;1 mmHg = 0.133 kPa

表 3 DR 与各指标相关性分析

统计值	病程	SBP	Hb	TBIL	ALT	γ -GGT	UA	BUN	Cr	FIB
<i>r</i> 值	0.355	0.179	-0.155	-0.225	-0.125	-0.077	0.111	0.166	0.104	0.177
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.022	0.001	<0.001	0.002	<0.001

统计值	血黏度	24 hUMA	24 hUTP	糖尿病肾病	下肢血管狭窄程度	骨密度	胰岛素应用
<i>r</i> 值	-0.113	0.302	0.301	0.352	0.141	-0.156	0.141
<i>P</i> 值	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.009	<0.001

注:SBP:收缩压;Hb:血红蛋白;TBIL:总胆红素;ALT:谷丙转氨酶; γ -GGT: γ -谷氨酰转肽酶;UA:尿酸;BUN:尿素氮;Cr:肌酐;FIB:纤维蛋白原;24 hUMA:24 h 尿微量白蛋白;24 hUTP:24 h 尿总蛋白

表 4 DR 相关危险因素的 Logistic 回归分析

因素	<i>B</i> 值	<i>S. E.</i>	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
常项	-3.855	0.354	118.568	<0.001	0.021	
病程	0.092	0.012	60.605	<0.001	1.097	1.072 ~ 1.123
FIB	0.214	0.091	5.526	0.019	1.238	1.036 ~ 1.480
糖尿病肾病	1.262	0.159	63.308	<0.001	3.534	2.589 ~ 4.822

注:DR:糖尿病视网膜病变;FIB:纤维蛋白原

2.4 不同 DR 病变程度患者体内的血浆纤维蛋白原水平比较 为了明确纤维蛋白原与 DR 病变程度的关系,本研究根据 2002 年 DR 国际临床分级标准将 DR 组进一步分层,分为非增殖期视网膜病变组和增殖期视网膜病变组,经单因素方差分析后,发现随着 DR 病变程度的加重,血浆纤维蛋白原水平不断升高,无视网膜病变组、非增殖期视网膜病变组和增殖期视网膜病变组 3 组间纤维蛋白原的差异具有统计学意义 ($F = 19.963$, $P < 0.001$),见表 5。

表 5 DR 不同分期的 FIB 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FIB(g/L)
无视网膜病变组	552	3.03 ± 0.77
非增殖期视网膜病变组	305	3.34 ± 0.98^a
增殖期视网膜病变组	29	3.76 ± 0.90^{ab}
<i>F</i> 值		19.963
<i>P</i> 值		<0.001

注:DR:糖尿病视网膜病变;FIB:纤维蛋白原;与无视网膜病变组相比,^a $P < 0.05$;与非增殖期视网膜病变组相比,^b $P < 0.05$

3 讨论

近年来糖尿病的发病率在中国乃至全世界逐年升高,而 DR 是糖尿病引起的视网膜微血管特征性、慢性、进行性的损害,可影响视力甚至导致盲的发生。DR 的病理改变比较明确,最初表现为内皮细胞功能紊乱、周细胞选择性的丢失,随后出现基底膜增厚和新生血管形成,最后新生血管出血引起视力下降。然而 DR 的发病机制复杂,涉及多元醇代谢通路的异常、蛋白质非醛糖基化产物的堆积、血流状

态改变以及氧化应激等多种损伤途径。

本研究将入选患者的基线资料进行统计学处理,发现病程、纤维蛋白原和糖尿病肾病是 DR 的独立危险因素。病程反映患者视网膜组织暴露在高血糖所引起毒性微环境中的时间,随着病程延长,DR 发病率升高^[5]。DR 和糖尿病肾病作为常见的微血管病变,有着共同的发病机制。高血糖是 DR 的始动因素,并且贯穿于疾病发生和进展的整个过程,然而空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HbA1c 和果糖胺在两组间差异并没有统计学意义,考虑本研究为横断面研究,空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HbA1c 和果糖胺都是一个时间点或一个时间段的化验值,加上血糖本身的影响因素很多,尚不能完全反映患者血糖控制情况,这与国内文献报道相符合^[6]。

纤维蛋白原是相对分子质量为 340 000 的二聚体糖蛋白,每个单体由 3 个多肽链(α 、 β 和 γ)组成,其编码基因位于 4 号染色体上,由肝细胞合成后释放入血,在血浆中的浓度为 2 000 ~ 4 000 mg/L,半衰期为 4 d。血浆纤维蛋白原的主要生理功能有:(1)作为凝血因子 I 直接参与凝血过程。(2)与血小板膜糖蛋白 II b/III a 结合而介导血小板聚集反应。(3)其链状结构可以使红细胞成串或缗钱状聚集,影响血液黏度。(4)作为急性时相蛋白,参与多种急、慢性炎症反应^[7]。近年来有研究发现纤维蛋白原可以引起糖耐量受损,促进 2 型糖尿病以及相关血管并发症的发生、发展^[8]。在 2 型糖尿病患者中,血浆纤维蛋白原水平升高是冠状动脉粥样硬化的危险因素,并且与心血管事件的死亡率密切相

关^[9]。除大血管并发症外,纤维蛋白原还参与微血管并发症的发生、发展^[10]。研究指出 DR 患者血浆纤维蛋白原的水平明显升高,并且随着 DR 病变程度的加重不断升高^[11-12]。这与本研究的结果相一致,说明血浆纤维蛋白原是 DR 的独立危险因素,并且与疾病的严重程度呈正相关。此外,在糖尿病肾病患者体内血浆纤维蛋白原水平升高,是糖尿病肾病的独立危险因素,并且可以作为预测微量白蛋白尿进展的指标^[13]。随着纤维蛋白原水平的不断升高,它的生理功能逐渐被病理功能所取代:首先,机体会出现凝血功能亢进、纤溶活性下降;其次,作为血小板激活过程的辅助因子,纤维蛋白原可以促进血小板聚集;同时增多的纤维蛋白原还可以导致红细胞聚集增多,血液黏滞度增加;此外,作为急性时相反应蛋白,纤维蛋白原还具有促炎的作用,它可以引起血管内皮细胞功能紊乱,诱发血管壁的炎症反应,增加微血管的通透性^[12]。上述多种病理反应同时存在交互影响,导致机体广泛性微血栓形成,引发严重的微血管病变。

综上所述,本研究结果显示血浆纤维蛋白原是 DR 的独立危险因素,并且与疾病的严重程度呈正相关。虽然 DR 可以引起视力下降乃至失明,但是其早期症状却并不明显,所以其早期诊断显得尤为重要。因此,在 2 型糖尿病患者的综合治疗过程中可以定期监测血浆纤维蛋白原的水平,有益于 DR 的有效预防和早期诊断。

本研究采用的是横断面研究方法,具有一定局限性,所采集的生化指标均为一次化验结果,只能反映一个时间点或者一个时间段的情况,不能完全体现患者的综合水平,研究结果可能会受到影响。所以如有可能,可以针对疾病的危险因素开展大型前瞻性研究,实现 DR 有效预防、早期诊断和规范治疗的综合目标。

参 考 文 献

- [1] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (3): 556-564. DOI: 10.2337/dc11-1909.
- [2] Liu L, Wu X, Liu L, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in mainland China: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (9): e45264. DOI: 10.1371/journal.pone.0045264.
- [3] Mahendra JV, Kumar SD, Anuradha TS, et al. Plasma fibrinogen in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and its relation with ischemic heart disease (IHD) and retinopathy [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9 (1): BC18-BC21. DOI: 10.7860/JCDR/2015/10712.5449.
- [4] Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110 (9): 1677-1682.
- [5] Du ZD, Hu LT, Zhao GQ, et al. Epidemiological characteristics and risk factors of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus in Shandong Peninsula of China [J]. *Int J Ophthalmol*, 2011, 4 (2): 202-206. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.02.20.
- [6] 何媛, 于德民, 周赛君, 等. 糖尿病视网膜病变的相关危险因素分析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4 (10): 601-606. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2012.10.006.
- [7] Ross R, Beck AW. Fibrinogen and catheter-directed thrombolysis [J]. *Semin Vasc Surg*, 2014, 27 (3-4): 182-195. DOI: 10.1053/j.semvasc.2015.04.003.
- [8] Sarangi R, Padhi S, Mohapatra S, et al. Serum high sensitivity C-reactive protein, nitric oxide metabolites, plasma fibrinogen, and lipid parameters in Indian type 2 diabetic males [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2012, 6 (1): 9-14. DOI: 10.1016/j.dsx.2012.05.015.
- [9] Xiong WX, Shen Y, Dai DP, et al. Clinical utility of the ratio between circulating fibrinogen and fibrin (ogen) degradation products for evaluating coronary artery disease in type 2 diabetic patients [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (6): 727-732. DOI: 10.4103/0366-6999.152465.
- [10] 张志辉. 血小板参数、纤维蛋白原和 D-二聚体在 2 型糖尿病微血管病变患者中的水平及意义 [J]. *中国医药导报*, 2014, 16: 70-73.
- [11] 王欣荣, 于敬妮, 李辉. 血小板分布宽度及纤维蛋白原与 DR 严重程度的关系 [J]. *国际眼科杂志*, 2015, 04: 643-645. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.4.19.
- [12] Azad N, Agrawal L, Emanuele NV, et al. Association of PAI-1 and fibrinogen with diabetic retinopathy in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (2): 501-506. DOI: 10.2337/dc13-1193.
- [13] 王洁, 何媛, 于珮. 糖尿病肾病的相关危险因素分析 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2015, 35 (3): 153-157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.03.003.

(收稿日期: 2015-06-25)