

· 临床研究 ·

糖尿病视网膜膜病变相关危险因素间的交互作用分析

孙小佳¹ 张国恒¹ 周子义¹ 牛亚丽¹ 冯华² 王陵³ 窦国睿¹

¹空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所, 西安 710032; ²中部战区总医院第六派驻门诊部, 武汉 430000; ³空军军医大学军事预防医学系卫生统计学教研室, 西安 710032

通信作者: 窦国睿, Email: fierywang@126.com

【摘要】目的 探讨糖尿病患者发生糖尿病视网膜膜病变(DR)相关危险因素之间的交互作用。**方法** 采用横断面研究, 纳入美国国家健康与营养调查数据库中 2005—2018 年具有完整调查资料的糖尿病患者 6 783 例, 依据纳排标准剔除后共 4 426 例, 将其分为无 DR 组 3 491 例和 DR 组 935 例。收集年龄、性别、种族、居住状况、受教育程度、家庭年收入、体质量指数(BMI)、空腹血糖、糖化血红蛋白、糖尿病病程、糖尿病家族史、合并症、吸烟、饮酒、睡眠、运动相关信息, 使用患者健康问卷(PHQ-9)评估心理状态。变量二分类赋值后通过 Logistic 回归分析 DR 的相关危险因素, 并进一步分析各危险因素间的交互作用。**结果** 多因素分析结果显示, 女性[比值比(OR)=1.33, 95% 置信区间(CI): 1.02~1.72]、糖尿病病程 ≥ 10 年(OR=1.03, 95% CI: 1.02~1.04)、使用胰岛素治疗(OR=2.38, 95% CI: 1.87~3.05)、尿白蛋白肌酐比值(UACR) ≥ 30 mg/g(OR=1.55, 95% CI: 1.22~1.96)和抑郁(OR=1.44, 95% CI: 1.13~1.83)是 DR 的独立危险因素, BMI < 28 kg/m²(OR=0.70, 95% CI: 0.55~0.89)是 DR 的保护因素。交互分析显示, UACR ≥ 30 mg/g 和使用胰岛素治疗存在协同相加交互作用[超额相对危险度(RERI)=2.46, 95% CI: 0.84~4.09; 归因比(AP)=0.44, 95% CI: 0.26~0.63; 协同指数(S)=2.16, 95% CI: 1.37~3.41]。UACR ≥ 30 mg/g 与糖尿病病程 ≥ 10 年间同时存在协同相乘交互(OR=1.67, 95% CI: 1.00~2.76)和协同相加交互作用(RERI=2.02, 95% CI: 0.79~3.25; AP=0.47, 95% CI: 0.27~0.66; S=2.53, 95% CI: 1.37~4.68)。**结论** 糖尿病患者使用胰岛素治疗、糖尿病病程 ≥ 10 年同时伴随 UACR ≥ 30 mg/g 相较于单一危险因素存在的患者患 DR 的风险更高。

【关键词】 糖尿病; 糖尿病视网膜膜病变; 危险因素; 交互作用

基金项目: 国家自然科学基金(81970814、81670863); 空军军医大学军事医学提升计划(2021JSTS28)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220401-00126

Interactions among risk factors of diabetic retinopathy

Sun Xiaojia¹, Zhang Guoheng¹, Zhou Ziyi¹, Niu Yali¹, Feng Hua², Wang Ling³, Dou Guorui¹

¹Department of Ophthalmology, Eye Institute of Chinese PLA, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; ²The Outpatient Department of Sixth Garrison, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan 430000, China; ³Department of Health Statistics, Faculty of Preventive Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Dou Guorui, Email: fierywang@126.com

【Abstract】Objective To investigate the interaction of risk factors for diabetic retinopathy (DR) occurrence. **Methods** A cross-sectional study was performed. A total of 6 783 diabetic patients with complete survey data from 2005 to 2018 in the National Health and Nutrition Survey database were enrolled, among which 4 426 patients were included according to inclusion criteria and were divided into non-DR diabetes group of 3 491 cases and DR group of 935 cases. The related risk factors were collected, including age, gender, race, residential status, education, annual household income, body mass index (BMI), fasting glucose, glycosylated hemoglobin, duration of diabetes, family history of diabetes, comorbidities, smoke, alcohol use, sleep, physical activity. Patient Health Questionnaire (PHQ-9) was used to assess the psychological status. After the categorization of all variables, risk factors of DR were analyzed by logistic regression, and the interaction between factors was further analyzed. **Results** Multivariate analysis showed that female [odds ratio (OR) = 1.33, 95% confidence interval (CI): 1.02–1.72], duration of diabetes ≥ 10 years (OR = 1.03, 95% CI: 1.02–1.04), insulin therapy (OR = 2.38, 95% CI: 1.87–

3.05), urinary albumin creatinine ratio (UACR) ≥ 30 mg/g ($OR = 1.55, 95\% CI: 1.22 - 1.96$) and depression ($OR = 1.44, 95\% CI: 1.13 - 1.83$) were risk factors for DR, and BMI ≤ 28 kg/m² ($OR = 0.70, 95\% CI: 0.55 - 0.89$) was a protective factor for DR. Furthermore, interaction analysis revealed additive interaction between UACR ≥ 30 mg/g and insulin therapy [relative excess risk due to interaction ($RERI$) = 2.46, 95% CI: 0.84-4.09, attributable proportion due to interaction (AP) = 0.44, 95% CI: 0.26-0.63, synergy index (S) = 2.16, 95% CI: 1.37-3.41]. The UACR ≥ 30 mg/g and longer diabetic duration ≥ 10 years had both multiplicative ($OR = 1.67, 95\% CI: 1.00 - 2.76$) and additive interactions ($RERI = 2.02, 95\% CI: 0.79 - 3.25, AP = 0.47, 95\% CI: 0.27 - 0.66, S = 2.53, 95\% CI: 1.37 - 4.68$).

Conclusions Patients with diabetes treated with insulin, with a duration of diabetes ≥ 10 years and accompanied by UACR ≥ 30 mg/g are at higher risk of developing DR than those with a single risk factor.

[Key words] Diabetic mellitus; Diabetic retinopathy; Risk factors; Interaction

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970814, 81670863); Military Medicine Promotion Project of Air Force Medical University (2021JSTS28)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220401-00126

国际糖尿病联盟的最新报告指出,当前成人糖尿病患者约占世界人口的 10.5%^[1]。在糖尿病患者中,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)全球的患病率为 22.27%,其中威胁视力的 DR 占比达 6.17%,预计 2045 年全球将会有 1.6 亿 DR 患者^[2]。我国一项前瞻性调查研究结果显示,糖尿病患者中 DR 的 5 年累积发病率高达 46.89%^[3]。然而,DR 在很大程度上仍是可预防和控制的,尽早识别和干预相关危险因素可避免视力障碍和盲^[4]。DR 发病机制复杂,其中,长糖尿病病程和高血糖是公认的主要危险因素,而遗传、性别、年龄、血压、胰岛素和心理等多种因素也可能影响 DR,但目前各研究的结论尚不统一^[5-7]。当前对糖尿病患者发生 DR 的研究大多是独立危险因素的分析,而 DR 的发生和发展实际则是多个因素和多种机制相互交织、相互影响的综合结果,因此,各危险因素间可能存在拮抗或协同作用。流行病学分析中的交互作用可以识别出 DR 干预的最大受益目标人群,对于优化有限医疗资源配置、合理制定糖尿病患者的 DR 防控策略有积极和重要的公共卫生意义,但目前相关的研究和应用十分缺乏。本研究拟采用交互作用模型探究 DR 各危险因素间交互作用,更好地拟合数据,以提高危险因素对 DR 发生和发展影响总效应的把握度,为拓展发病机制、优化资源配置及合理制定策略提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面研究,纳入美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)公开数据库中 2005—2018 年间具有完整调查资料的糖尿病患者 6 783 例。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)符合糖尿病诊断标准^[8];(3)回答了受访问

题“糖尿病影响眼/有视网膜病变”者;(4)患者健康问卷(PHQ-9)填写完整。排除标准:(1)妊娠期和哺乳期妇女;(2)血糖值缺失;(3)合并其他严重的疾病,如重度感染、严重水电解质紊乱、消化道疾病、免疫系统疾病、急性心脑血管疾病和血液系统疾病;(4)不同周期中出现的重复接受调查的受访者,保留其首次数据,其余年份数据予以排除。最终纳入具有完整调查资料的成年糖尿病患者 4 426 例,其中,无 DR 糖尿病患者 3 491 例,DR 患者 935 例,本研究中糖尿病患者群的 DR 患病率为 21.9% (935/4 426)。DR 患者年龄为 18~85 岁,平均(60.7 \pm 0.7)岁,其中 ≥ 60 岁者占 59.3%。

1.2 方法

NHANES 采用四阶段抽样设计来获取具有全国代表性的样本,第 1 阶段采用人口比例概率抽样方法从美国所有县中选择初级抽样单位,第 2 阶段采用人口比例概率抽样方法选择街区,第 3 阶段抽取住宅单元,第 4 阶段抽取住户和个体参与者。其遵循复杂分层抽样设计,每 2 年为 1 周期,多周期的数据间可以通过合并,使其具有出色的一致性和延续性^[9]。根据 NHANES 数据库使用指南^[10],多年期样本权重的计算方法为将 2 年的单周期样本权重除以研究的总周期数(本研究为单周期权重/7),并在此基础上进行相关研究和分析。本研究主要探讨 DR 的社会(性别、文化程度等)、临床(治疗方式、共病等)、心理(抑郁状态)和行为(吸烟、饮酒、睡眠和运动)相关危险因素及因素之间的交互作用。

1.2.1 主要研究指标

1.2.1.1 糖尿病诊断 参照美国糖尿病协会糖尿病诊断标准,受访者于清晨测量空腹血糖 ≥ 126 mg/dl 和/或糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c) $\geq 6.5\%$ ^[8];受访者自我报告经医师明确诊断为糖尿病。

1.2.1.2 DR 诊断 依据美国眼科协会和国际眼病学会发布的《DR 的国际临床分级标准》^[11],通过 7 视野眼底照相明确 DR 诊断;扩瞳眼底检查可见糖尿病性黄斑水肿,包括黄斑区域弥漫性或局灶性的血管渗漏,如脂蛋白(硬性渗出)、血液(点状出血等)渗漏;微动脉瘤、视网膜内出血、血管迂曲和血管畸形,最终导致异常毛细血管生成;玻璃体积血或视网膜前出血。DR 诊断采用受访者自我报告中经由医师诊断的结果,并由 NHANES 机构统一培训的专业调查员进行访问。

1.2.1.3 其他指标 (1)尿白蛋白肌酐比值(urine albumin creatinine ratio, UACR)是指尿白蛋白和尿肌酐的比值,可作为糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)早期诊断的敏感指标。美国国家肾脏基金会疾病结局质量倡议^[12]和《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断专家共识》(2015 年版)^[13]均推荐使用 UACR 评估蛋白尿状态,其中 UACR ≥ 30 mg/g 定义为尿蛋白状态异常^[12]。尿白蛋白和肌酐水平分别由荧光免疫法和 Jaffe 速率反应法测定。(2)患者健康问卷(PHQ-9)得分 ≥ 5 分者为伴随抑郁状态^[14]。(3)身体质量指数(body mass index, BMI) ≥ 28 kg/m² 为异常^[8]。(4)数据库将休闲运动情况定义为每周 10 min 以上的体育、健身和娱乐活动,但不包含工作和交通中产生的运动。数据库将高强度运动定义为能够引起呼吸或心率的大幅度增加(如跑步和打篮球),中等强度运动定义为仅引起呼吸和心率小幅提高,包括快走、骑自行车或游泳^[15]。该数据由统一培训的专业访问员对受访者进行调查而获得。

1.2.2 质量控制 质量控制贯穿研究全程,在调查和检验过程中,方案、人员与设备统一。家庭访问调查员来自专业访问机构,访问录音由机构总部和美国国家卫生统计中心随机审核。实验室团队成员均得到了美国临床病理学家协会认证,首席医疗技师负责监督和质量控制及设备的校准和维护。此外,还有专员负责质量控制,包括将数据输入综合调查信息系统,随机对 2% 的样本重复测试、编辑数据、收集材料以及核查访问调查工作,保证监测结果真实可靠,更多详情参见 NHANES 实验室程序手册(<http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>)。

1.3 统计学方法

采用 SAS 9.4 SURVEYFREQ 模块进行研究人群基线资料描述分析,计数资料以百分比表示,采用 Rao-Scott- χ^2 检验进行差异比较。使用 SURVEYLOGISTIC 模块进行 DR 危险因素的 Logistic

回归单因素分析,将 $P < 0.05$ 的研究变量纳入进行多因素分析^[16]。采用 R 3.5.3 软件 nhanesA、tableone 包检验基线描述和回归分析结果,并进一步使用 interaction 进行因素间的交互作用分析^[17]。

交互作用是指疾病的危险因素之间,某个因素的效应随其他因素的水平变化而产生变化,2 个因素共同存在的效应值并不等于 2 个因素单独存在之和的效应值(存在相加交互作用)或乘积的效应值(存在相乘交互作用)^[18]。在指标比值比(odds ratio, OR)中,OR₀₀ = 1 表示 AB 均无暴露;OR₁₀ 表示 A 暴露、B 无暴露;OR₀₁ 表示 A 无暴露、B 暴露;OR₁₁ 表示 2 个因素均暴露^[17](图 1)。

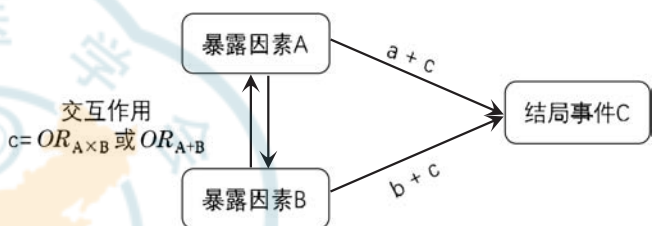


图 1 2 个暴露因素交互作用示意图 a:暴露因素 A 对事件 C 产生的直接作用;b:暴露因素 B 对事件 C 产生的直接作用;c:交互作用;OR_{AxB}:暴露因素 A 与 B 之间存在相乘交互作用;OR_{A+B}:暴露因素 A 与 B 之间存在相加交互作用;a+c:暴露因素 A 与 B 同时存在对事件 C 产生的综合效应;b+c:暴露因素 A 与 B 同时存在对事件 C 产生的综合效应

Figure 1 Interaction between two exposure factors a: direct effect of exposure factor A on event C; b: direct effect of exposure factor B on event C; c: interaction; OR_{AxB}: multiplicative interaction between exposure factors A and B; OR_{A+B}: additive interaction between exposure factors A and B; a+c: combined effect of exposure factors A and B on event C when both were present; b+c: combined effect of exposure factors A and B on event C when both were present

相乘交互作用评价指标为 $OR_{AxB} = OR_{11} / (OR_{10} \times OR_{01})$,若 OR_{AxB} 的 95% 置信区间(confidence interval, CI)不包含 1,2 个因素间存在相乘交互作用,且当 $OR_{AxB} < 1$,二者存在拮抗作用,当 $OR_{AxB} > 1$,二者存在协同作用。当 2 个因素之间具有负向相乘交互作用时,进一步进行相加交互作用的检验,依据结果来判定有无生物学的意义^[19]。

采用交互作用超额相对危险度(relative excess risk due to interaction, RERI)、交互作用归因比(attributable proportion due to interaction, AP)和协同指数(synergy index, S)作为相加交互作用的评价指标。具体计算公式如下^[20]: $RERI = OR_{11} - OR_{10} - OR_{01} + 1$; $AP = RERI / OR_{11}$; $S = (OR_{11} - 1) / (OR_{10} + OR_{01}) = (OR_{11} - 1) / (OR_{11} + 1 - RERI)$ 。

RERI 和 AP 的 95% CI 包含 0, S 的 95% CI 包含 1,

则 2 个因素间不存在相加交互作用;当 $RERI>0$ 、 $AP>0$, 其 95%CI 不包括 0, $S>1$ 且其 95%CI 不包括 1, 表示存在协同交互作用。当 $RERI>0$ 、 $AP>0$, 其 95%CI 不包括 0, $S<1$ 且其 95%CI 不包括 1, 表示存在拮抗作用^[18]。

2 结果

2.1 DR 的危险因素单因素分析

无 DR 组与 DR 组在年龄、居住情况、种族、受教育程度、家庭年收入水平方面分布均衡, 差异均无统计

学意义(均 $P>0.05$), 2 个组在性别、糖尿病家族史、BMI、糖尿病病程、胰岛素使用方面差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。在糖尿病共病方面, DR 组合并心脏疾病(心衰、冠心病和心肌梗死)、脑卒中、尿蛋白异常的比例高于无 DR 组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。在心理行为方面, 2 个组在进行中等强度运动和睡眠不足 6 h 方面差异均有统计学意义(均 $P<0.05$), 在吸烟和饮酒方面, 2 个组差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表 1)。

表 1 纳入糖尿病与 DR 患者的基线特征比较 [%(95%CI)]
Table 1 Comparison of baseline characteristics of included patients with diabetes and DR [%(95%CI)]

| 组别 | 例数 | 年龄(岁) | | | 性别 | | 居住情况 | |
|--------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
| | | 18-39 | 40-59 | ≥60 | 男 | 女 | 已婚/同他人居住 | 未婚/独自居住 |
| 无 DR 组 | 3 491 | 7.3(6.0-8.5) | 33.9(31.3-36.6) | 58.8(56.1-61.5) | 48.8(46.2-51.5) | 51.2(48.5-53.8) | 60.9(58.3-63.5) | 39.1(36.5-41.7) |
| DR 组 | 935 | 5.0(2.8-7.1) | 35.8(30.9-40.6) | 59.3(54.5-64.1) | 55.5(50.8-60.3) | 44.5(39.7-49.2) | 60.3(55.8-64.7) | 39.7(35.3-44.2) |
| P 值 | | 0.232 | | | 0.017 | | 0.788 | |
| 组别 | 例数 | 种族 | | | | | 受教育程度 | |
| | | 墨西哥裔 | 其他西班牙裔 | 非西班牙裔高加索人 | 非西班牙裔尼格罗人 | 其他 | 高中及以下 | 大学及以上 |
| 无 DR 组 | 3 491 | 15.3(11.7-18.9) | 9.0(7.0-11.0) | 43.1(38.3-47.9) | 23.2(19.5-27.0) | 9.4(7.5-11.3) | 17.5(15.4-19.5) | 82.5(80.5-84.6) |
| DR 组 | 935 | 16.1(10.1-22.0) | 12.0(7.8-16.1) | 36.7(30.2-43.1) | 24.0(19.0-28.9) | 11.4(7.8-14.9) | 14.7(10.7-18.7) | 85.3(81.3-89.3) |
| P 值 | | 0.112 | | | | | 0.226 | |
| 组别 | 例数 | 家庭年收入(美元) | | 糖尿病家族史 | | BMI(kg/m ²) | | |
| | | <20 000 | ≥20 000 | 有 | 无 | ≥28 | <28 | |
| 无 DR 组 | 3 491 | 22.9(20.5-25.2) | 77.1(74.8-80.0) | 68.2(65.8-70.6) | 31.8(41.0-45.9) | 27.4(25.5-29.4) | 92.6(70.6-74.5) | |
| DR 组 | 935 | 27.5(22.9-32.1) | 72.5(67.9-77.1) | 75.0(70.5-79.5) | 25.0(20.5-29.5) | 32.5(30.0-37.1) | 67.5(62.9-72.0) | |
| P 值 | | 0.054 | | 0.009 | | 0.024 | | |
| 组别 | 例数 | 空腹血糖(mg/dl) | | 糖化血红蛋白(%) | | 糖尿病病程(年) | | |
| | | <126 | ≥126 | <6.5 | ≥6.5 | <10 | ≥10 | |
| 无 DR 组 | 3 491 | 34.0(30.7-37.3) | 66.0(62.7-69.3) | 34.8(31.7-38.0) | 65.2(62.0-68.3) | 56.5(54.1-59.0) | 43.5(41.0-45.9) | |
| DR 组 | 935 | 31.5(25.0-38.0) | 68.5(62.0-75.0) | 27.9(21.1-34.8) | 72.1(65.2-78.9) | 31.9(27.3-36.4) | 68.1(63.6-72.7) | |
| P 值 | | 0.103 | | <0.001 | | <0.001 | | |
| 组别 | 例数 | 胰岛素治疗 | | 高血压 | | 高血脂 | | |
| | | 有 | 无 | 是 | 否 | 是 | 否 | |
| 无 DR 组 | 3 491 | 21.6(19.6-23.6) | 78.4(76.4-80.4) | 72.4(70.3-74.6) | 27.6(25.4-29.7) | 61.4(59.1-63.7) | 38.6(36.3-40.9) | |
| DR 组 | 935 | 47.9(47.3-56.8) | 52.1(43.2-52.7) | 76.3(72.2-80.4) | 23.7(19.6-27.8) | 66.1(60.8-71.5) | 33.9(28.5-39.2) | |
| P 值 | | <0.001 | | 0.095 | | 0.111 | | |
| 组别 | 例数 | 心力衰竭 | | 冠心病 | | 心肌梗死 | | |
| | | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 | 否 | |
| 无 DR 组 | 3 491 | 8.6(7.2-10.0) | 91.4(90.0-92.8) | 10.7(9.2-12.3) | 89.3(87.7-90.8) | 11.3(9.7-12.9) | 88.7(87.1-90.3) | |
| DR 组 | 935 | 17.1(13.6-20.6) | 82.9(79.4-86.4) | 16.6(12.8-20.4) | 83.4(79.6-87.2) | 15.7(12.0-19.4) | 84.3(80.6-88.0) | |
| P 值 | | <0.001 | | 0.002 | | 0.011 | | |
| 组别 | 例数 | 心绞痛 | | 脑卒中 | | UACR(mg/g) | | |
| | | 是 | 否 | 是 | 否 | <30 | ≥30 | |
| 无 DR 组 | 3 491 | 7.5(6.0-8.9) | 92.5(91.1-94.0) | 9.0(7.7-10.3) | 91.0(89.7-92.3) | 6.8(5.7-7.9) | 93.2(92.1-94.3) | |
| DR 组 | 935 | 10.2(7.0-13.1) | 90.0(87.0-93.0) | 15.2(11.5-18.9) | 84.8(81.1-88.5) | 19.4(15.8-23.1) | 80.6(76.9-84.2) | |
| P 值 | | 0.106 | | <0.001 | | <0.001 | | |

续表 1

| 组别 | 例数 | 抑郁评分(分) | | 吸烟 | | 饮酒 | |
|--------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | <5 | ≥5 | 是 | 否 | 是 | 否 |
| 无 DR 组 | 3 491 | 47.3(44.5-50.1) | 49.4(46.7-52.1) | 15.3(13.6-17.2) | 84.6(82.8-86.4) | 10.5(9.1-11.9) | 89.5(88.1-90.9) |
| DR 组 | 935 | 56.9(52.1-61.7) | 40.7(36.0-45.3) | 15.1(9.3-15.9) | 84.9(81.1-88.7) | 15.1(11.3-18.9) | 87.4(84.1-90.7) |
| P 值 | | <0.001 | | 0.884 | | 0.205 | |

| 组别 | 例数 | 高强度运动 | | 中强度运动 | | 睡眠时间(h) | |
|--------|-------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 是 | 否 | 是 | 否 | <6 | ≥6 |
| 无 DR 组 | 3 491 | 9.9(8.3-11.4) | 90.1(88.6-91.7) | 35.4(32.9-37.9) | 64.6(62.1-67.1) | 15.2(13.4-16.9) | 84.8(83.1-86.6) |
| DR 组 | 935 | 9.3(5.9-12.6) | 90.7(87.4-94.1) | 29.8(25.8-33.8) | 70.2(66.2-74.2) | 20.0(15.7-24.4) | 80.0(75.6-84.3) |
| P 值 | | 0.746 | | 0.020 | | 0.020 | |

注:(Rao-Scott- χ^2 检验) DR:糖尿病视网膜病变;CI:置信区间;BMI:体质量指数;UACR:尿白蛋白肌酐比值

Note:(Rao-Scott- χ^2 test) DR;diabetic retinopathy;CI;confidence interval;BMI;body mass index;UACR;urine albumin creatinine ratio

2.2 DR 的危险因素多因素分析

多因素回归分析显示,女性($OR = 1.33, 95\%CI: 1.02 \sim 1.72$)、10 年以上的糖尿病病程($OR = 1.03, 95\%CI: 1.02 \sim 1.04$)、使用胰岛素($OR = 2.38, 95\%CI: 1.87 \sim 3.05$)、UACR ≥ 30 mg/g ($OR = 1.55, 95\%CI: 1.22 \sim 1.96$)和抑郁心理状态($OR = 1.44, 95\%CI: 1.13 \sim 1.83$)是 DR 的独立危险因素, BMI < 28 kg/m² ($OR = 0.70, 95\%CI: 0.55 \sim 0.89$)是 DR 的保护因素(表 2)。

表 2 糖尿病患者合并 DR 的相关危险因素 Logistic 回归分析
Table 2 Logistic regression analysis of risk factors associated with DR in diabetes

| 变量* | β 值 | SE | Wald 值 | P 值 | OR 值(95%CI) ^a | 校正 OR 值(95%CI) ^b |
|-------------------------|-----------|-------|--------|--------|--------------------------|-----------------------------|
| 性别 | 男 | | | | 1.00 | 1.00 |
| | 女 | 0.27 | 0.11 | 5.56 | 0.019 | 1.31(1.05-1.63) |
| 糖尿病家族史 | 否 | | | | 1.00 | 1.00 |
| | 是 | 0.34 | 0.13 | 6.78 | 0.010 | 1.40(1.09-1.81) |
| BMI(kg/m ²) | ≥28 | | | | 1.00 | 1.00 |
| | <28 | -0.24 | 0.11 | 5.04 | 0.026 | 0.78(0.63-0.97) |
| 糖尿病病程(年) | <10 | | | | 1.00 | 1.00 |
| | ≥10 | 1.02 | 0.12 | 76.48 | <0.001 | 2.78(2.21-3.50) |
| 胰岛素使用情况 | 否 | | | | 1.00 | 1.00 |
| | 是 | 1.20 | 0.11 | 117.78 | <0.001 | 3.34(2.68-4.15) |
| 心力衰竭 | 否 | | | | 1.00 | 1.00 |
| | 是 | 0.79 | 0.16 | 25.76 | <0.001 | 2.20(1.62-2.98) |
| 冠心病 | 否 | | | | 1.00 | 1.00 |
| | 是 | 0.50 | 0.16 | 9.51 | 0.002 | 1.66(1.20-2.29) |
| 心肌梗死 | 否 | | | | 1.00 | 1.00 |
| | 是 | 0.38 | 0.15 | 6.41 | 0.012 | 1.46(1.09-1.97) |
| 脑卒中 | 否 | | | | 1.00 | 1.00 |
| | 是 | 0.60 | 0.16 | 13.57 | <0.001 | 1.82(1.32-2.51) |
| UACR(mg/g) | <30 | | | | 1.00 | 1.00 |
| | ≥30 | 0.72 | 0.11 | 39.73 | <0.001 | 2.06(1.64-2.57) |
| 抑郁量表评分(分) | <5 | | | | 1.00 | 1.00 |
| | ≥5 | 0.39 | 0.11 | 13.38 | <0.001 | 1.48(1.20-1.82) |
| 中强度运动 | 是 | | | | 1.00 | 1.00 |
| | 否 | 0.26 | 0.11 | 5.46 | 0.020 | 1.29(1.04-1.60) |
| 睡眠时长(h) | ≥6 | | | | 1.00 | 1.00 |
| | <6 | 0.34 | 0.15 | 5.37 | 0.022 | 1.40(1.05-1.87) |

注:(*:仅列出单因素分析中有统计学意义变量;a:单因素分析;b:多因素分析,调整变量包括性别、糖尿病家族史、BMI、糖尿病病程、胰岛素使用、心力衰竭、冠心病、心肌梗死、脑卒中、UACR、抑郁量表评分、中强度运动及睡眠时长) DR:糖尿病视网膜病变;SE:标准误;OR:比值比;CI:置信区间;BMI:体质量指数;UACR:尿白蛋白肌酐比值

Note:(*:only statistically significant variables in univariate analysis were listed;a:univariate analysis;b:multivariate analysis adjusting for gender, family history of diabetes, BMI, duration of diabetes, insulin therapy, heart failure, coronary artery disease, myocardial infarction, stroke, UACR, PHQ-9 score, moderate intensity exercise, and sleep) DR;diabetic retinopathy;SE;standard error;OR;odds ratio;CI;confidence interval;BMI;body mass index;UACR;urine albumin creatinine ratio

2.3 DR 相关风险因素间的交互作用

相乘交互作用分析显示,糖尿病伴随抑郁状态与合并心衰存在拮抗相乘交互作用 ($OR = 0.33, 95\%CI: 0.17 \sim 0.67$),女性与使用胰岛素治疗存在拮抗相乘交互作用 ($OR = 0.65, 95\%CI: 0.42 \sim 0.99$);在进一步的相加交互作用分析中,糖尿病伴随抑郁状态与合并心力衰竭这 2 个危险因素间无交互效应 ($RERI = -2.02, 95\%CI: -3.69 \sim 0.34; AP = -1.24, 95\%CI: -2.57 \sim 0.09; S = 0.24, 95\%CI: 0.06 \sim 0.88$),女性与使用胰岛素治疗之间无交互效应 ($RERI = -0.62, 95\%CI: -2.13 \sim 0.90; AP = -0.16, 95\%CI: -0.57 \sim 0.26; S = 0.83, 95\%CI: 0.52 \sim 1.33$)。

胰岛素治疗与 $UACR \geq 30 \text{ mg/g}$ 之间无相乘交互效应 ($OR = 1.43, 95\%CI: 0.93 \sim 2.21$),存在相加交互效应。当胰岛素治疗与 $UACR \geq 30 \text{ mg/g}$ 同时存在时,糖尿病患者合并 DR 的风险高于二者单独存在时 ($RERI = 2.46, 95\%CI: 0.84 \sim 4.09$),其协同效应为二者单独产生效应之和的 2.16 倍 ($S = 2.16, 95\%CI: 1.37 \sim 3.41$),2 个因素同时存在时,DR 风险中的 44.1% 归因于二者的协同作用效应 ($AP = 0.44, 95\%CI: 0.26 \sim 0.63$)。

糖尿病病程 ≥ 10 年与 $UACR \geq 30 \text{ mg/g}$ 间既存在协同相乘交互效应 ($OR = 1.67, 95\%CI: 1.00 \sim 2.76$),又存在相加交互效应。当糖尿病患者病程 ≥ 10 年且 $UACR \geq 30 \text{ mg/g}$ 时,其患 DR 的风险高于二者单独存在时 ($RERI = 2.02, 95\%CI: 0.79 \sim 3.25$),其协同效应为二者单独产生效应之和的 2.53 倍 ($S = 2.53, 95\%CI: 1.37 \sim 4.68$),2 个因素同时存在时,DR 风险中的 46.6% 归因于二者的协同作用效应 ($AP = 0.47, 95\%CI: 0.27 \sim 0.66$) (表 3,图 2)。

表 3 糖尿病患者合并 DR 的相关因素交互作用分析*
Table 3 Interaction analysis of factors associated with DR in diabetes

| 因素 1 | 因素 2 | DR 样本量 (是/否, n) | OR (95%CI) | 校正 OR (95%CI) ^a | |
|-------|-------------|-----------------|--|----------------------------|------------------|
| 抑郁 | 心力衰竭 | 否 | 461/2 241 | 1.00 | 1.00 |
| | | 否 | 97/161 | 3.35 (2.55-4.39) | 3.05 (2.27-4.09) |
| | | 是 | 307/951 | 1.65 (1.41-1.94) | 1.60 (1.35-1.89) |
| | | 是 | 70/138 | 1.93 (1.41-2.63) | 1.63 (1.16-2.28) |
| 交互作用 | 相乘交互 | | $OR = 0.33 (95\%CI: 0.17-0.67)$ | | |
| | 相加交互 | | $RERI = -2.02 (95\%CI: -3.69-0.34)$ $AP = -1.24 (95\%CI: -2.57-0.09)$ $S = 0.24 (95\%CI: 0.06-0.88)$ | | |
| 因素 1 | 因素 2 | DR 样本量 (是/否, n) | OR (95%CI) | 校正 OR (95%CI) ^b | |
| 胰岛素治疗 | 性别 | 无 | 201/1 366 | 1.00 | 1.00 |
| | | 无 | 262/1 363 | 1.50 (1.23-1.81) | 1.50 (1.12-1.83) |
| | | 有 | 230/343 | 4.11 (3.29-5.13) | 4.07 (2.98-5.55) |
| | | 有 | 242/419 | 4.14 (3.34-5.14) | 3.95 (3.17-4.91) |
| 交互作用 | 相乘交互 | | $OR = 0.65 (95\%CI: 0.42-0.99)$ | | |
| | 相加交互 | | $RERI = -0.62 (95\%CI: -2.13-0.90)$ $AP = -0.16 (95\%CI: -0.57-0.26)$ $S = 0.83 (95\%CI: 0.52-1.33)$ | | |
| 因素 1 | 因素 2 | DR 样本量 (是/否, n) | OR (95%CI) | 校正 OR (95%CI) ^b | |
| 胰岛素治疗 | UACR (mg/g) | 无 | 283/1 954 | 1.00 | 1.00 |
| | | 无 | 180/775 | 1.60 (1.31-1.95) | 1.48 (1.21-1.82) |
| | | 有 | 198/456 | 2.76 (2.26-3.36) | 2.64 (2.16-3.23) |
| | | 有 | 274/306 | 5.91 (4.79-7.29) | 5.58 (4.51-6.92) |
| 交互作用 | 相乘交互 | | $OR = 1.43 (95\%CI: 0.93-2.21)$ | | |
| | 相加交互 | | $RERI = 2.46 (95\%CI: 0.84-4.09)$ $AP = 0.44 (95\%CI: 0.26-0.63)$ $S = 2.16 (95\%CI: 1.37-3.41)$ | | |
| 因素 1 | 因素 2 | DR 样本量 (是/否, n) | OR (95%CI) | 校正 OR (95%CI) ^b | |
| UACR | 糖尿病病程 (年) | <30 | 200/1 427 | 1.00 | 1.00 |
| | | <30 | 281/983 | 2.21 (1.63-2.99) | 2.05 (1.51-2.77) |
| | | ≥ 30 | 95/507 | 1.37 (0.93-2.03) | 1.27 (0.86-1.89) |
| | | ≥ 30 | 359/574 | 4.83 (3.95-5.90) | 4.34 (3.53-5.33) |
| 交互作用 | 相乘交互 | | $OR = 1.67 (95\%CI: 1.00-2.76)$ | | |
| | 相加交互 | | $RERI = 2.02 (95\%CI: 0.79-3.25)$ $AP = 0.47 (95\%CI: 0.27-0.66)$ $S = 2.53 (95\%CI: 1.37-4.68)$ | | |

注: (* : 仅列出有统计学意义的交互变量; a: 调整变量包括糖尿病家族史、BMI、心力衰竭、冠心病、心肌梗死、脑卒中、中强度运动以及睡眠时长; b: 相加交互作用中的参照组; c: 相加交互作用中的联合作用组) DR: 糖尿病视网膜病变; OR: 比值比; CI: 置信区间; RERI: 交互作用超额相对危险度; AP: 交互作用归因比; S: 协同指数; UACR: 尿白蛋白肌酐比值

Note: (* : only statistically significant interaction variables were listed; a: adjusted variables included family history of diabetes, BMI, heart failure, coronary heart disease, myocardial infarction, stroke, moderate intensity exercise and sleep; b: reference group in the additive interaction; c: coaction group in the additive interaction) DR: diabetic retinopathy; OR: odds ratio; CI: confidence interval; RERI: relative excess risk due to interaction; AP: attributable proportion due to interaction; S: the synergy index; UACR: urine albumin creatinine ratio

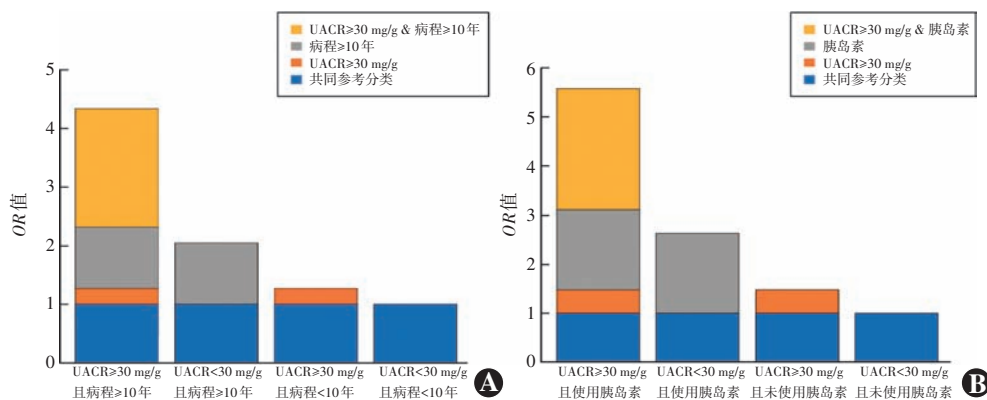


图 2 DR 人群不同暴露情况下的 OR 分布 A: UACR ≥ 30 mg/g 与糖尿病病程 ≥ 10 年及其相加交互作用下的 OR 分布 B: UACR ≥ 30 mg/g 与胰岛素使用及其相加交互作用下的 OR 分布 注: 横坐标所示为因素暴露情况; 纵坐标所示 OR 值为调整了糖尿病家族史、BMI、心力衰竭、冠心病、心肌梗死、脑卒中、中强度运动以及睡眠时长因素后的值 OR: 比值比; UACR: 尿白蛋白肌酐比值

Figure 2 Distribution of OR for different exposures in DR patients A: OR for UACR ≥ 30 mg/g and diabetes duration > 10 years and their additive interactions B: OR for UACR ≥ 30 mg/g and insulin therapy and their additive interactions Note: Horizontal coordinates were factor exposures; Vertical coordinates were OR after adjusting family history of diabetes, BMI, heart failure, coronary heart disease, myocardial infarction, stroke, moderate intensity exercise, and sleep duration OR: odds ratio; UACR: urinary albumin creatinine ratio

3 讨论

NHANES 数据库在公共卫生问题的探究方面具有独特优势,一方面,分层多阶段抽样设计可获得具有国家代表性的样本,能更加全面地分析 DR 的风险因素及各因素之间的相互关系;另一方面,数据通过标准化家庭访谈和体检中心的检测获得,每 2 年 1 个周期,多个周期的数据可以在多层加权后实现数据合并,具有较高的一致性和较好的延续性。糖尿病相关眼病防治专家共识指出,高血糖、高血压、高血脂、长糖尿病病程、DKD、妊娠、肥胖和易感基因等是 DR 的主要危险因素^[6]。国内研究者认为,长病程和高血糖是公认的主要危险因素,但性别、年龄、肥胖、胰岛素使用与 DR 相关性的研究尚存在争议^[5]。本研究发现女性、使用胰岛素治疗、BMI ≥ 28 kg/m²、糖尿病病程 ≥ 10 年、UACR ≥ 30 mg/g 和抑郁状态 (PHQ-9 评分 ≥ 5 分) 与 DR 相关,这与既往研究结果相似^[21-25]。但由于 DR 发病机制复杂,各研究得出的 DR 危险因素仍存在争议,不排除是各因素间的交互作用导致结果存在差异性。本研究首次通过各因素间的统计学交互作用与生物学交互作用,探究危险因素间的相互作用对 DR 的综合效应。本研究结果表明,与危险因素所产生的单独效应相比,胰岛素治疗伴随 UACR ≥ 30 mg/g,以及糖尿病病程 ≥ 10 年合并 UACR ≥ 30 mg/g 的糖尿病人群,患 DR 的风险更高。此外,使用胰岛素治疗的女性和心力衰竭伴随抑郁状态的糖尿病人群均具有负向相乘作用,且不存在相加交互作用。但仅凭负性相乘作

用,并不能提示胰岛素治疗与女性、心力衰竭与抑郁状态在 DR 的发生和发展上具有生物学交互作用。因此,关于其是否降低了 DR 的发生风险,仍待进一步的研究证实。

本研究发现糖尿病病程与 UACR 异常存在交互作用。既往相关流行病学调查结果显示,10 年及以上的糖尿病患者中的 DR 患病率是新诊断糖尿病患者的 10.23 倍,且随着糖尿病病程的延长,DR 患病率也在不断增长^[26]。一项糖尿病相关微血管并发症相

关性的 meta 分析证实,尿微量白蛋白与 DR 明确双向相关 [DR 与 DKD 相关 ($OR = 4.64, 95\% CI: 2.47 \sim 8.75$), DKD 与 DR 也相关 ($OR = 2.37, 95\% CI: 1.79 \sim 3.15$)] ; 同时研究者还指出,长糖尿病病程与 DR 相关 ($OR = 1.06, 95\% CI: 1.02 \sim 1.10$)^[27]。而本研究在调整混杂因素后也发现,糖尿病病程 ≥ 10 年和 UACR ≥ 30 mg/g 都是 DR 的危险因素,与既往研究一致。此外,通过构建相乘和相加交互项,发现了糖尿病病程 ≥ 10 年与 UACR ≥ 30 mg/g 这 2 个危险因素间既存在协同相乘交互作用,又存在协同相加交互作用,指向了 2 个危险因素间具有生物学交互效应的可能性。

本研究还发现使用胰岛素治疗与 UACR ≥ 30 mg/g 间存在交互作用。胰岛素通过与细胞膜上的胰岛素受体结合发挥作用,是控制高血糖和减少糖尿病并发症的重要手段^[28]。但胰岛素治疗这一行为在 DR 发生和发展中的作用,尚存在争议。一方面,在机制研究中,既往综述认为,胰岛素受体在视网膜的血管系统和神经元上均有表达,并证明了视网膜是一个对胰岛素敏感的组织,支持胰岛素影响 DR 发生和发展的观点^[29]。宋鄂等^[30]指出,高浓度胰岛素通过增加血管内皮生长因子的表达,促进了视网膜血管的渗漏和新生血管形成。但 Kakizawa 等^[31]则认为胰岛素通过调控血糖,间接改善了患者血浆中血管内皮生长因子的表达,从而保护糖尿病患者的微血管。另一方面,在临床研究中,Zhao 等^[25]对 7 项队列研究进行 meta 分析,发现使用胰岛素是促进 DR 发生和发展的危险因素 [相对危险度 (relative risk, RR) = 2.30, 95% CI: 1.35 -

3.93],但在校正了糖尿病病程后,胰岛素的使用与 DR 发生和发展的关联消失($RR=2.18,95\%CI:0.80-5.93$)。但另一项基于 13 项 meta 分析的伞形评价显示,胰岛素的使用与 2 型糖尿病患者 DR 的发生相关($RR=2.3,95\%CI:1.4-3.9$)^[21]。苏娇等^[32]对 2 型糖尿病患者的 830 眼进行回顾分析则指出,胰岛素治疗与 DR 呈弱正相关($r_s=0.157,P=0.038$),使用胰岛素治疗本身这一选择就与糖尿病患者的病情重,单纯使用口服后血糖控制不佳相关。本研究发现,注射用胰岛素制剂的使用与 DR 相关,而在交互作用的分析中,进一步还发现使用胰岛素与 $UACR \geq 30 \text{ mg/g}$ 这 2 个风险因素之间存在正向相加交互效应,说明相较于一般的糖尿病、单一使用胰岛素但 $UACR < 30 \text{ mg/g}$ 、仅 $UACR \geq 30 \text{ mg/g}$ 但未使用胰岛素治疗的糖尿病人群,使用胰岛素且 $UACR \geq 30 \text{ mg/g}$ 的糖尿病群体是 DR 的高风险人群。此外,本研究还发现糖尿病合并心力衰竭与抑郁状态这 2 种危险因素共存时,仅存在相乘交互作用,但无相加交互作用。就单一因素与 DR 的相关性而言,Trott 等^[21]在伞形评价中提示有高度提示性证据(Ⅱ级证据),DR 患者患心血管疾病的可能性增加近 2.5 倍,心血管病死亡率增加 1.8 倍,同时提示性的证据(Ⅲ级证据)表示 DR 与抑郁相关。本研究发现,心力衰竭与抑郁状态存在拮抗相乘交互作用。但负向的相乘交互作用仅代表统计学的交互作用,不能指示 2 个因素之间具有生物学的交互作用^[19]。鉴于变量心力衰竭与抑郁状态间仅有负向相乘交互效应而无相加交互效应,心力衰竭伴随抑郁状态的糖尿病患者相较于仅单一因素存在的患者是否具有更大的合并 DR 的风险,仍有待进一步研究。同样的研究结果也存在于通过糖尿病人群胰岛素的使用与性别变量构建的交互项模型中。尽管本研究结果显示,糖尿病人群中胰岛素和女性之间存在负向的相乘交互效应,但不足以证实使用胰岛素和性别能够增加 DR 风险。

本研究首次进行了 DR 危险因素间交互作用的探索,但还存在一定的局限性。首先,本研究缺少 DR 人群同类的相关研究进行参考和对比,仅能够参考既往糖尿病人群的危险因素间交互作用分析结果。本研究中 DR 的危险因素交互分析结果与既往的糖尿病人群危险因素交互分析的结论还不尽相同,例如,与糖尿病人群不同,在 DR 人群中暂未发现饮酒和肥胖、糖尿病家族史和高血脂症或睡眠质量和抑郁等危险因素间具有相乘或相加的交互作用^[33-35]。Lima 等^[36]则指出糖尿病的危险因素,如年龄、性别和 BMI 不一定是 DR 发生的危险因素。由此可见,尽管糖尿病和 DR 都是血

糖值高于正常人群的疾病,不同的研究对照和研究人群,其研究结果不一定相同。尽管当前交互作用的研究十分有限,但从疾病的发病机制考虑,2 个或多个危险因素共同存在的情况更接近现实情况,交互作用分析十分必要,交互作用分析仍需要更多研究证据。其次,交互作用是基于二分类变量开展的,但当连续性变量转变为二分类变量后,会损失一部分信息,且不同的分类节点可能会导致不同的统计结果。因此,积极探索连续性变量之间,连续性变量和多分类变量之间的相乘和相加交互模型计算十分必要。

综上,本研究通过探讨 DR 危险因素间交互作用,提示使用胰岛素治疗方式或病程 ≥ 10 年的糖尿病人群,同时伴随 $UACR \geq 30 \text{ mg/g}$,相较于单一危险因素存在的情况,其患 DR 的风险更高。因此,对患病 10 年以上、使用胰岛素治疗方案的糖尿病患者的肾功能应给予充分关注,并在其出现肾功能损伤时及时干预,这可能会对 DR 的防控发挥积极作用。使用交互作用分析,并对可干预危险因素尽早把握,对控制 DR 的发生和发展具有重要意义。当遗传、性别、糖尿病病程等暴露因素不可改变时,通过加强 $UACR$ 、心脏功能和眼底监测、适时心理疏导等干预相关重要因素,既减少危险因素本身对 DR 的影响,还能够减轻其与危险因素通过交互作用共同对 DR 造成的影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 孙小佳:试验设计、数据统计分析、起草文章;张国恒、周子义:试验实施、数据采集、数据整理;牛亚丽、冯华:数据收集及录入、统计分析过程中的质量控制、对文章知识性内容作批评性审阅;王陵、窦国睿:试验设计、指导研究、对文章的知识性内容和统计分析作批评性审阅及定稿

参考文献

- [1] Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, et al. IDF diabetes Atlas: global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021 [J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109118 [2024-03-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34883189>. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109118.
- [2] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(11): 1580-1591. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
- [3] 金佩瑶,彭金娟,邹海东,等.上海市新泾社区 2 型糖尿病居民 5 年随访的前瞻性调查研究 1. 糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿的发病率及危险因素 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(4): 363-367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.016. Jin PY, Peng JJ, Zou HD, et al. A 5-year prospective study of type 2 diabetes patients in Shanghai Xinjing Community 1. The incidence and risk factors of diabetic retinopathy and diabetic macular edema in Chinese type 2 diabetes residents [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(4): 363-367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.016.
- [4] Xu T, Wang B, Liu H, et al. Prevalence and causes of vision loss in China from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019 [J/OL]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e682-e691 [2024-03-14]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33271081>. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30254-1.
- [5] 孙娟,何红.糖尿病视网膜病变危险因素的研究进展 [J]. *中华眼底*

- 病杂志, 2020, 36 (12) : 986 - 990. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511434-20191009-00317.
- Sun J, He H. Research progress on the risk factors of diabetic retinopathy [J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2020, 36 (12) : 986 - 990. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511434-20191009-00317.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识 (2021 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13 (11) : 1026 - 1042. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20211006-00534.
- Diabetic Retinopathy Group of Chinese Diabetes Society. Chinese multidisciplinary expert consensus on the prevention and treatment of diabetic eye disease (2021 edition) [J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2021, 13 (11) : 1026 - 1042. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20211006-00534.
- [7] 金佩瑶, 彭金娟, 邹海东, 等. 上海市新泾社区 2 型糖尿病居民 5 年随访的前瞻性调查研究 2. 血糖稳定的患者中糖尿病视网膜病变进展的危险因素研究 [J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34 (8) : 750 - 755. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 08. 018.
- Jin PY, Peng JJ, Zou HD, et al. A 5-year prospective study of type 2 diabetes patients in Shanghai Xinjing Community 2. The risk factors of diabetic retinopathy progression in type 2 diabetic residents with controlled blood glucose [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34 (8) : 750 - 755. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 08. 018.
- [8] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes; Standards of Medical Care in Diabetes-2018 [J]. Diabetes Care, 2018, 41 (Suppl 1) : S13-S27. DOI: 10. 2337/dc18-S002.
- [9] Chen TC, Clark J, Riddells MK, et al. National Health and Nutrition Examination Survey, 2015—2018: sample design and estimation procedures [R]. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 2020.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention. Nhanes tutorials [EB/OL]. [2024 - 03 - 16]. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/tutorials/default.aspx>.
- [11] Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy [J]. N Engl J Med, 2012, 366 (13) : 1227 - 1239. DOI: 10. 1056/NEJMr1005073.
- [12] Stevens PE, Levin A, Kidney Disease; Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline DWGM, et al. Evaluation and management of chronic kidney disease; synopsis of the kidney disease; improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. Ann Intern Med, 2013, 158 (11) : 825 - 830. DOI: 10. 7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- [13] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31 (5) : 379 - 385. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2015. 05. 001.
- [14] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure [J]. J Gen Intern Med, 2001, 16 (9) : 606 - 613. DOI: 10. 1046/j. 1525-1497. 2001. 016009606. x.
- [15] Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics [EB/OL]. [2024 - 03 - 16]. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>.
- [16] SAS Institute Inc. Sas/Stat 9. 4 User'S Guide [EB/OL]. [2024 - 03 - 16]. https://documentation.sas.com/doc/en/pgmsascdc/9.4_3.5/statug/statug_introsamp_sec002.htm.
- [17] Källberg H, Ahlbom A, Alfredsson L. Calculating measures of biological interaction using R [J]. Eur J Epidemiol, 2006, 21 (8) : 571 - 573. DOI: 10. 1007/s10654-006-9037-6.
- [18] 邱宏, 余德新, 王晓蓉, 等. logistic 回归模型中交互作用的分析及评价 [J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29 (9) : 934 - 937.
- Qiu H, Yu DX, Wang XR, et al. Study on the interaction under logistic regression modeling [J]. Chin J Epidemiol, 2008, 29 (9) : 934 - 937.
- [19] 袁悦, 李楠, 任爱国, 等. 流行病学研究中相加和相乘尺度交互作用的分析 [J]. 现代预防医学, 2015, 42 (6) : 961 - 965, 975.
- Yuan Y, Li N, Ren AG, et al. Analysis of the application of the additive model and the multiplicative statistical model in biological interaction [J]. Modern Prevent Med, 2015, 42 (6) : 961 - 965, 975.
- [20] 许敏锐, 强德仁, 周义红, 等. 应用 R 软件进行 logistic 回归模型的分析 [J]. 中国卫生统计, 2017, 34 (4) : 670 - 672, 675.
- [21] Trott M, Driscoll R, Pardhan S. Associations between diabetic retinopathy and modifiable risk factors: an umbrella review of meta-analyses [J/OL]. Diabet Med, 2022, 39 (6) : e14796 [2024 - 03 - 16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35094425>. DOI: 10. 1111/dme. 14796.
- [22] Sun Q, Jing Y, Zhang B, et al. The risk factors for diabetic retinopathy in a chinese population: a cross-sectional study [J/OL]. J Diabetes Res, 2021, 2021 : 5340453 [2024 - 03 - 16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33575359>. DOI: 10. 1155/2021/5340453.
- [23] Zureik A, Julla JB, Erginay A, et al. Prevalence, severity stages, and risk factors of diabetic retinopathy in 1464 adult patients with type 1 diabetes [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2021, 259 (12) : 3613 - 3623. DOI: 10. 1007/s00417-021-05298-7.
- [24] Zou Y, You W, Wang J, et al. Depression and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. Psychosom Med, 2021, 83 (3) : 239 - 246. DOI: 10. 1097/PSY. 0000000000000924.
- [25] Zhao C, Wang W, Xu D, et al. Insulin and risk of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: data from a meta-analysis of seven cohort studies [J/OL]. Diagn Pathol, 2014, 9 : 130 [2024 - 03 - 16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24972631>. DOI: 10. 1186/1746-1596-9-130.
- [26] 张敏, 刘清洋, 孟倩丽, 等. 广东省东莞市横沥镇居民 2 型糖尿病患者糖尿病视网膜病变危险因素分析 [J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32 (1) : 68 - 74. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2014. 01. 014.
- Zhang M, Liu QY, Meng QL, et al. Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type 2 diabetes in Dongguan city [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32 (1) : 68 - 74. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2014. 01. 014.
- [27] Li J, Cao Y, Liu W, et al. Correlations among diabetic microvascular complications: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. Sci Rep, 2019, 9 (1) : 3137 [2024 - 03 - 16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30816322>. DOI: 10. 1038/s41598-019-40049-z.
- [28] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37 (4) : 311 - 398. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20210304-00142.
- Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2021, 37 (4) : 311 - 398. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20210304-00142.
- [29] Reiter CE, Gardner TW. Functions of insulin and insulin receptor signaling in retina: possible implications for diabetic retinopathy [J]. Prog Retin Eye Res, 2003, 22 (4) : 545 - 562. DOI: 10. 1016/s1350-9462(03)00035-1.
- [30] 宋鄂, 王越晖, 徐琪, 等. 高浓度胰岛素对兔视网膜 Müller 细胞表达血管内皮生长因子的影响 [J]. 中华眼科杂志, 2004, 40 (1) : 40 - 44. DOI: 10. 3760/j. issn: 0412-4081. 2004. 01. 012.
- Song E, Wang YH, Xu Q, et al. Effects of high concentrations insulin on VEGF expression in cultured Müller cells [J]. Chin J Ophthalmol, 2004, 40 (1) : 40 - 44. DOI: 10. 3760/j. issn: 0412-4081. 2004. 01. 012.
- [31] Kakizawa H, Itoh M, Itoh Y, et al. The relationship between glycemic control and plasma vascular endothelial growth factor and endothelin-1 concentration in diabetic patients [J]. Metabolism, 2004, 53 (5) : 550 - 555. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2003. 12. 002.
- [32] 苏娇, 黄娜娜, 于婷婷, 等. 胰岛素治疗与 2 型糖尿病患者视网膜病变的关系 [J]. 国际眼科杂志, 2019, 19 (3) : 442 - 445. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2019. 3. 22.
- Su J, Huang NN, Yu TT, et al. Relationship between insulin treatment and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Int Eye Sci, 2019, 19 (3) : 442 - 445. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2019. 3. 22.
- [33] 张盼, 姜荷清, 姜培安, 等. 抑郁和睡眠质量对 2 型糖尿病患者生活质量的交互作用 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31 (2) : 107 - 110. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2015. 02. 004.
- Zhang P, Lou HQ, Lou PA, et al. Interaction between depression and sleep quality in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2015, 31 (2) : 107 - 110. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2015. 02. 004.
- [34] 徐文超, 覃玉, 苏健, 等. 江苏省 ≥ 35 岁社区居民饮酒与肥胖对糖尿病患病交互作用 [J]. 中国公共卫生, 2020, 36 (12) : 1776 - 1779. DOI: 10. 11847/zgggws1123881.
- Xu WC, Qin Y, Su J, et al. Interactive effect of alcohol-drinking and obesity on diabetes risk in community residents over 35 years old in Jiangsu province [J]. Chin J Public Health, 2020, 36 (12) : 1776 - 1779. DOI: 10. 11847/zgggws1123881.
- [35] 李敏, 祁志刚, 顾云娟, 等. 糖尿病家族史和血脂异常对糖尿病患病风险的交互作用 [J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25 (3) : 300 - 305. DOI: 10. 16462/j. cnki. zhjkbk. 2021. 03. 010.
- Li M, Qi ZG, Gu YJ, et al. Interaction between family history of diabetes and dyslipidemia on risk of diabetes [J]. Chin J Dis Control Prev, 2021, 25 (3) : 300 - 305. DOI: 10. 16462/j. cnki. zhjkbk. 2021. 03. 010.
- [36] Lima VC, Cavalieri GC, Lima MC, et al. Risk factors for diabetic retinopathy: a case-control study [J/OL]. Int J Retina Vitreous, 2016, 2 : 21 [2024 - 03 - 28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27847639>. DOI: 10. 1186/s40942-016-0047-6.

(收稿日期: 2024-05-28 修回日期: 2024-08-18)

(本文编辑: 张宇)

