

糖尿病肾病早期同型半胱氨酸检测及临床意义

刘建红,郝崇华(山西省人民医院检验科 030012)

【摘要】 目的 探讨血清中同型半胱氨酸(HCY)在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的临床意义。**方法** 对 85 例临床确诊为 2 型糖尿病(DM)的患者分为两组:一组为无微血管并发症组(NDC)43 例,另一组为糖尿病肾病组(DN)42 例;健康对照组(CON)75 例。采用化学发光技术检测血清中同型半胱氨酸(HCY)含量,采用免疫比浊法测定尿微量清蛋白(mAlb)含量。**结果** (1)糖尿病组 HCY 高于健康对照组,有微血管病变组又高于无微血管病变组。(2)正常 HCY 组的糖尿病微血管病变发生率为 23.33%,而高 HCY 组的糖尿病微血管病变发生率为 63.33%,是正常 HCY 组的 2.71 倍,差异具有统计学意义($\chi^2=34.89, P<0.010$)。(3)尿微量清蛋白组(DN1)与尿中有大量清蛋白组(DN2)相比, DN2 组 HCY 为 14.81 $\mu\text{mol/L}$, DN1 组的 HCY 为 11.02 $\mu\text{mol/L}$, DN2 组 HCY 明显高于 DN1 组 HCY($P=0.026$);而且高 HCY 发生率大于 DN1 组($P=0.016$)。**结论** 高 HCY 血症是糖尿病肾脏病变的危险因素,为糖尿病肾脏病变患者病情程度的评估提供了一个新的指标。

【关键词】 同型半胱氨酸; 2 型糖尿病; 尿微量清蛋白; 糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.19.011

中图分类号:R587.2;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2010)19-2067-03

Detection of homocysteine in early diabetic nephropathy and its clinical significance LIU Jian-hong, HAO Chong-hua, Shanxi Provincial People's Hospital, Shanxi030012, China

【Abstract】 Objective To study the relationship between homocysteine (HCY) and early nephropathy in type 2 diabetes mellitus(DM). **Methods** We divided 85 patients with type 2 DM into two groups: 43 cases in non diabetic microangiopathy(NDC) group and 42 cases in diabetic nephropathy(DN) group, with 75 healthy people as control. We detected plasma levels of HCY by chemiluminescence. We measured urine microalbum by immunity dispersion nephelometry. **Results** (1)The plasma HCY level in DN group was significantly higher than that in healthy control group, and which in DM group with microvascular lesions obviously increased compared with NDC group. (2)In the group with normal HCY level, the incidence of microvascular lesions was 23.33%, while which in the group with hyperhomocysteinemia (HHCY) was 63.33%, more than 2.71 times of normal group's ($\chi^2=34.89, P<0.010$). (3) Comparing the microalbuminuria group (DN1) group and a large number of albuminuria (DN2) group, the plasma HCY level of DN2 group(14.81 $\mu\text{mol/L}$) was significantly higher than DN1 group's(11.02 $\mu\text{mol/L}$). The HHCY incidence was higher than that in DN1 group($P=0.016$). **Conclusion** HHCY is an independent risk factor of diabetic nephropathy, which could contribute to the evaluation of the degree of early nephropathy in DM patients.

【Key words】 homocysteine; type 2 diabetes mellitus; urine microalbum; diabetic nephropathy

糖尿病时,由于高血糖和糖基化终产物等因素的影响,患者存在广泛的血管内皮功能异常,可造成肾微循环障碍,蛋白过滤异常,出现蛋白尿的同时也会因肾小管同型半胱氨酸(HCY)代谢异常导致同型半胱氨酸增高。出现微量清蛋白尿是糖尿病肾病的早期表现。肾脏在同型半胱氨酸代谢中起重要作用,它不仅是同型半胱氨酸的排泄器官,也是其代谢器官。正常肾脏可产生与肾小球滤过等量的同型半胱氨酸,以使血液循环中的同型半胱氨酸保持量的动态平衡。糖尿病出现肾脏病变时,随着尿蛋白的增加肾细胞功能不断减退,继而出现同型半胱氨酸代谢功能异常,可引起其血浓度增高。增高的同型半胱氨酸又可直接损害血管内皮细胞,加重微量蛋白尿,继而使血清中同型半胱氨酸进一步增高,从而形成恶性循环。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按 1999 年 WHO 诊断标准,收集 2008 年 8~11 月在本院内分泌科就诊和住院的 85 例 2 型 DM 患者血液样本,年龄 35~50 岁,病例之间无血缘关系。根据患者微血管病变程度将 DM 患者分为 2 组:一组为无微血管并发症组(NDC),共 43 例(男 23 例,女 20 例),眼底荧光造影正常,尿

微量清蛋白(mAlb) $<20\text{ mg/L}$ 。另一组为糖尿病肾病(DN)组,共 42 例,又分为尿微量清蛋白组(DN1)20 例(男 10 例,女 10 例),尿 mAlb 20~100 mg/L 和清蛋白尿组(DN2)22 例(男 12 例,女 10 例),尿 mAlb $>100\text{ mg/L}$,但血肌酐小于 133 $\mu\text{mol/L}$ 。健康对照组(CON)78 例,为本院 2008 年 8~11 月门诊和住院的患者,年龄 35~50 岁,经体格检查和实验室检查未诊断糖尿病,同时排除急慢性肾炎、充血性心力衰竭、发热和泌尿系感染等引起的蛋白尿和肾功能受损的患者的样本。

1.2 方法

1.2.1 仪器 日本 Olympus-AU5431 全自动生化分析仪;日本 G7 糖化血红蛋白分析仪。

1.2.2 实验方法 采用化学发光免疫法检测 HCY;采用免疫比浊法检测尿微量清蛋白;采用高压液相的原理检测糖化血红蛋白。

1.2.3 试剂 使用与仪器配套的原装试剂,按照试剂厂家提供的说明书进行检验。

1.3 结果判断 两组间均数比较用 t 检验,多组间均数比较用方差分析和 Q 检验,组间率的比较用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 糖尿病患者 HCY 水平与微血管并发症关系 糖尿病各组 HCY 高于健康对照组,有微血管病变组又高于无微血管病变组(见表 2)。P 值均小于 0.05,差异具有统计学意义。按 1999 年 WHO 标准以健康对照组 HCY 均值加 2 个标准差定义(>14.42 μmol/L)为高 HCY 血症(HHCY)的标准,结果显示,糖尿病伴微血管并发症组 HHCY 发生率为 59.09%,明显高于健康对照组的 4.00%和无血管并发症组的 25.45%。

表 1 糖尿病组与对照组 HCY 水平

组别	n	HCY (μmol/L)	HHCY 发生率
CON 组	75	8.38±3.02	4.00%(3/75)
NDC 组	43	11.25±3.12	25.45%(11/43)
DN 组	42	13.86±3.62	59.09%(24/42)

注:NDC 组与 CON 组比较,χ²=12.17,P<0.01,DN 与 CON 组比较,χ²=42.83,P<0.01,DN 与 NDC 组比较,χ²=5.546,P<0.05。

2.2 糖尿病正常 HCY 组与高 HCY 组的一般情况和相关检测指标 为了探讨高 HCY 血症对糖尿病微血管病变的影响,将糖尿病组分为高 HCY 组和正常 HCY 组。如表 2 所示,正常 HCY 组的糖尿病微血管病变发生率为 23.33%,而高 HCY 组的糖尿病微血管病变发生率为 63.33%,是正常的 2.71 倍,差异具有统计学意义(χ²=34.89,P<0.010)。

表 2 糖尿病正常 HCY 组与高 HCY 组的微血管病发生情况

项目	正常 HCY	高 HCY 组
年龄(岁)	34.25±8.40	35.56±10.40
发病时间(年)	5.65±4.71	5.71±4.52
体质量指数(kg/m ²)	24.00±3.21	24.30±2.75
收缩压(mm Hg)	130.23±21.07	135.00±22.59
舒张压(mm Hg)	86.03±13.50	82.22±8.26
总胆固醇(mmol/L)	4.91±1.05	4.79±1.41
三酰甘油(mmol/L)	1.53±1.47	2.03±1.38
尿素氮(mmol/L)	6.06±1.52	6.73±1.56
肌酐(μmmol/L)	101.22±14.27	106.32±15.61
糖化血红蛋白(%)	6.07±1.99	7.20±3.01
空腹血糖(mmol/L)	8.86±2.75	9.32±2.96
微血管病发生率(%)	23.33*	63.33*

注:与正常 HCY 组相比,*P<0.01。

2.3 HCY 与蛋白尿关系 为进一步探讨糖尿病肾病组的 HCY 水平,将微量清蛋白尿组(DN1)与清蛋白尿组(DN2)进行了比较,见表 3。两组在性别、年龄、体质量指数、血压、血肌酐、血糖、血脂方面均无显著差异,DN2 组 HCY 为 14.81 μmol/L,明显高于 DN1 组的 11.02 μmol/L(P=0.026);而且高 HCY 发生率也高于 DN1 组(P=0.016)。

表 3 DN1 组 DN2 组一般情况和生化指标的比较

临床指标	DN1	DN2	t	P
性别	男	11	12	—
	女	9	10	—
年龄(岁)	43.3±6.5	44.3±10.2	0.046	0.832
体质量指数(kg/m ²)	24.2±3.4	23.9±3.8	1.539	0.547

续表 3 DN1 组 DN2 组一般情况和生化指标的比较

临床指标	DN1	DN2	t	P
收缩压(mm Hg)	130.00±8.50	128.00±7.50	0.168	0.625
舒张压(mm Hg)	80.00±10.50	89.00±8.50	1.626	0.251
尿素氮(mmol/L)	7.13±3.29	7.32±3.82	0.063	0.737
肌酐(μmol/L)	80.24±31.50	88.19±31.30	0.986	0.319
三酰甘油(mmol/L)	2.03±1.71	2.42±1.99	1.223	0.256
总胆固醇(mmol/L)	5.20±1.74	5.22±1.13	0.851	0.410
空腹血糖(mmol/L)	7.97±1.89	8.33±2.99	1.658	0.072
血清葡萄糖(mmol/L)	11.02±3.85	11.62±3.36	1.321	0.190
糖化血红蛋白(%)	8.74±0.89	10.47±1.41	2.425	0.027
血清 HCY(μmol/L)	11.02±1.62	14.81±1.39	2.562	0.026
高 HCY 发生率(%)	25.00	63.63	6.312	0.016

3 讨 论

近来研究表明,HCY 是一种反应性血管损伤氨基酸,是心、脑及外周血管疾病的独立危险因素。众所周知,糖尿病易伴发大血管和微血管病变。已有研究显示 HCY 是 2 型糖尿病冠状动脉硬化的独立危险因素^[1],是这些患者死亡的重要预测因子。HCY 水平与糖尿病所特有的糖尿病肾病的相关性研究不多,且研究结论也不一致。

本文对 2 型糖尿病的研究显示,DN2 组和 DN1 组 HCY 分别高于健康对照组,高 HCY 发生率在 DN 组高于健康对照组和糖尿病无并发症组。说明 HCY 水平与糖尿病微血管并发症的发生有相关性。与本研究结果类似的还有 Hoo-geveen^[2]的一项研究,他们发现 2 型糖尿病无并发症者 HCY 浓度高于糖耐量减低者,两者又均高于健康对照者。

HCY 是一种含巯基的氨基酸,是蛋氨酸代谢的中间产物。目前研究表明糖尿病患者同型半胱氨酸非生理性增高是血管病变的重要危险因素。高 HCY 血症作为心血管疾病的独立危险因素已经得到普遍认同^[3],高 HCY 血症引起血管疾病的机制还不完全清楚。在最近的一项研究中发现,糖尿病与非糖尿病患者群的比较,高 HCY 血症是独立于其他危险因子的与预期 5 年死亡率相关的危险因素,而且似乎是最强的危险因素^[4]。根据研究,如果当体内同型半胱氨酸代谢紊乱,浓度升高,就会形成同型半胱氨酸巯基内酯,可与低密度脂蛋白形成复合体,随后被巨噬细胞吞噬,形成堆积动脉粥样硬化斑块上的泡沫细胞。而且同型半胱氨酸还可自发氧化,形成超氧化物和过氧化氢,这些产物会导致内皮细胞的损伤和低密度脂蛋白的氧化,并可造成血管平滑肌持续性的收缩,引起缺氧,从而加速动脉粥样硬化的过程^[5]。HCY 在糖尿病微血管病变发病中的作用,目前多数研究者认为 HCY 与糖尿病微血管并发症具有相关性^[6]。正常肾脏可产生与肾小球滤过等量的 HCY,以使血循环中的同型半胱氨酸保持量的动态平衡。这种平衡的维持很大程度有赖于肾功能的正常,无论是肾小球滤过率下降^[7],还是肾小管上皮细胞同型半胱氨酸代谢功能异常均可影响血同型半胱氨酸的浓度。有研究显示糖尿病初期肾脏功能处于高滤过状态时,血同型半胱氨酸浓度低于健康对照组;而终末期肾病患者肾小球滤过率降低时伴有血同型半胱氨酸增高,且与血肌酐呈正相关^[8],故认为高 HCY 部分是继发于 DN 的肾功能受损和肾小球滤过率下降。本研究中血肌酐水平均

在正常范围,而且调整血肌酐水平后 DN 仍与 HCY 浓度具有相关性;另有研究也表明肌酐清除率正常的糖尿病肾病患者其血清同型半胱氨酸亦高于无糖尿病肾病患者^[9],而且糖尿病尚无 DN 发生时已有血同型半胱氨酸浓度的增高,说明在糖尿病早期血清同型半胱氨酸浓度已经增高,因而推测高血浆同型半胱氨酸对血管病变的发生有一定的作用。但是 DN 对血清同型半胱氨酸代谢也有影响,尤其当 DN 出现明显的肾功能异常、肾小球滤过率下降时,血清同型半胱氨酸的代谢和排泄就会发生障碍,其血浓度会明显增高。故高同型半胱氨酸血症与糖尿病微血管病变两者之间有相互影响的作用,糖尿病时,由于遗传和特殊的糖尿病环境因素的作用,使血同型半胱氨酸增高,增高的同型半胱氨酸可加重血管内皮细胞的损害,与其他糖尿病致血管病变因素起协同作用,随着 DN 的加重,当出现肾功能异常和肾小球滤过率下降时,血同型半胱氨酸的代谢和排泄障碍,导致 HCY 进一步增高,这种增高对血管病变又造成不利影响。DN 一旦形成治疗是困难的,目前尚无很好的治疗方法,因此治疗原则应是重在预防,降低 HCY 水平可能延缓 DN 的进展^[10]。

总而言之,同型半胱氨酸是人体代谢产生的正常中间产物,当其在体内蓄积时,可能诱发多种疾病。对于糖尿病患者,因为糖尿病患者常伴发高 HCY 血症,增高的同型半胱氨酸可使高血糖、糖基化产物等危险因子对血管的损害进一步加重。故预防和控制糖尿病的发生和发展,经常检测 HCY 的含量是必要的也是必需的。

参考文献

[1] Tarnow L. Genetic pattern in diabetic nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant,1996,11:410-412.
[2] Hoogveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin- dependent diabetes mellitus; a population-based study[J]. Arterioscler

Thromb Vasc Biol,1998,18:133-139.
[3] 汤群,路国平,龚兰生. 高同型半胱氨酸血症与血管性疾病[J]. 国外医学内科分册,2000,27(4):154-158.
[4] Hoogveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes; 5-year follow-up of the hoorn study[J]. Circulation,2000,101:1506-1511.
[5] Yeromenko Y, Lavie L, Levy Y. Homocysteine and cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis,2001,11:108-116.
[6] Ozmen B, Ozmen D, Turgan N, et al. Association between homocysteine and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Annals of Clinical & Laboratory Science,2002,32(3):279-286.
[7] Amadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, et al. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma homocysteine concentration[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1996,56:41-46.
[8] Hultberg B, Agardh E, Andeersson A, et al. Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy, but not severe retinopathy in type 1 diabetes mellitus[J]. Scand J Clin Lab Invest 1991,51:277-282.
[10] Chico A, Perez A, Cordoba A, et al. Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus; a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease[J]. Diabetologia,1998,41:684-693.
[11] 李兴. 糖尿病血清同型半胱氨酸测定的临床意义[J]. 中华内分泌代谢杂志,2001,17(3):169-170.

(收稿日期:2010-04-11)

(上接第 2066 页)

梅毒孕妇选择继续妊娠。

3 讨论

期,孕妇需到医疗保健机构建卡登记,开展优生项目及围生期其他相关项目检查。避免感染性病原体对胚胎影响的优生项目通常仅包括弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒和单纯人疱疹病毒 4 种,而梅毒、乙型肝炎、丙型肝炎和人类免疫缺陷病毒等危害严重的病原体并没有纳入常规检测。本院对孕早期建卡孕妇,除开展常规优生 4 项检查外,同时进行梅毒、乙型肝炎、丙型肝炎和人类免疫缺陷病毒等病原体检测。早诊断、早防范,尽量避免感染性病原体所致危害。

梅毒是梅毒螺旋体引起的经典性传播疾病,近几年来,感染增长率居各性传播疾病之首^[4]。临床上根据传染途径分为先天(胎传)梅毒和后天获得性梅毒,根据感染后病期分为早期梅毒和晚期梅毒,根据有无临床表现分为显发梅毒和潜伏梅毒(隐性梅毒)。显发梅毒由于症状明显,一般都能得到及时诊治,隐性梅毒因无临床症状,容易引起患者和医生的忽视而延误诊治,造成严重后果。特别是孕中期患隐性梅毒不仅造成孕妇身体受损,还易通过胎盘,致胎儿感染,影响胎儿发育,娩出先天性梅毒患儿。

通过对孕早期孕妇梅毒检测结果表明,梅毒感染率 0.62%

(18/2 884),显发梅毒占 16.67%(3/18),隐性梅毒占 83.33%(15/18),孕妇梅毒感染数不少,多数呈隐性感染。该期内,由于胎盘滋养层的保护,梅毒螺旋体不能通过胎盘屏障,不能对胎儿造成危害,可及早进行驱梅治疗,能最有效达到驱梅效果,保护孕妇和胎儿。作者向梅毒孕妇进行了知情说明,采取足量苄星青霉素 G 治疗。嘱 3 例选择终止妊娠者和其余继续妊娠者 15 例孕妇定期检查,观察疗效,防止复发。

因此,有必要对孕早期孕妇进行梅毒检测,避免胎传梅毒发生,保护孕妇和胎儿,从而达到优生优育目的。

参考文献

[1] 朱朝敏. 先天性梅毒预防与治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2006,21(2):1526-1527.
[2] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:647-650.
[3] 叶顺章,邵长庚. 性病诊疗与预防[M]. 北京:人民卫生出版社,2001: 653-656.
[4] 薛大奇. 关于当前梅毒诊治中的几个问题探讨[J]. 中国性科学,2009,18(10):16-17,21.

(收稿日期:2010-04-08)