

糖尿病并发症相关检查的意义

李保才 综述, 骆朝京 审校(广西壮族自治区武鸣县人民医院 530100)

【关键词】 糖尿病; 糖尿病并发症; 胱抑素 C; 超敏 C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.04.035 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)04-0449-02

糖尿病是以高血糖为特征的慢性代谢疾病,由于胰岛素分泌、胰岛素的作用或两者同时存在缺陷,引起糖类、蛋白质、脂肪、水及电解质的代谢紊乱。糖尿病并发症很多,其中以糖尿病肾病(DN)、糖尿病视网膜病变(DR)以及糖尿病心血管病变、糖尿病脑血管病变等常见,以下是对常见糖尿病并发症相关检查的意义的论述。

1 胱抑素 C(CysC)

CysC 是血清半胱氨酸蛋白抑制剂超家族的成员之一,为 122 个氨基酸的低相对分子质量的蛋白质,人体所有有核细胞都能持续产生 CysC 且相当恒定。特别是不受炎症反应、肌肉量、发热或性别等因素的影响,其在血浆中的浓度主要由肾小球过滤,然后由近曲小管细胞重吸收并迅速分解代谢。同时,肾小管也不分泌 CysC,当肾小球有轻微损伤时,CysC 浓度就会迅速升高,并随着病情的加重而逐渐增高^[1]。CysC 作为一种新的反映 GFR 的内源性标记物,为肾损伤特别是轻微和受损早期病变中的 GFR 变化提供了快速、精确而又简单的方法^[2]。CysC 已被证实为可敏感反映早期肾损害的理想标志物^[3]。

2 超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)

健康人的 CRP 值非常低,99.0%的健康者 CRP<1.0 mg/L,在炎症或急性组织损伤后,CRP 的合成则在 44~66 h 内迅速增加,36~50 h 达高峰,峰值可为正常值的 100~1 000 倍,经积极合理治疗后 33~77 d 迅速降至正常。以往 CRP 的检测基于免疫透射比浊和免疫散射比浊方法,检测能力在 3~5 mg/L 以上,因缺乏较高的灵敏性已不足以预测心血管事件的危险。近年相继采用免疫荧光法等技术大大提高了分析的灵敏度(检测低限为 0.005~0.100 mg/L),这些方法所进行测定的 CRP 称为 hs-CRP。CRP 和 hs-CRP 在化学本质上无区别,是同一种物质,只是检测方法的下限不同,是区分低水平炎症状态的灵敏指标。因为 hs-CRP 是肝脏在一些促炎性细胞因子的刺激下产生的一种急性时相性反应物。2 型糖尿病(T2DM)通常与慢性低程度炎症有关,这可能是一个细胞因子介导的炎症过程,主要是它直接反映血管内皮功能失调的一个指标^[4],即使在以往没有蛋白尿和心血管疾病的 2 型糖尿病患者中 hs-CRP 是急性时相反应蛋白中最敏感的指标^[5]。据报道 hs-CRP 与糖尿病患者微量清蛋白、内皮功能紊乱以及慢性低水平炎症相关联^[6],hs-CRP 能通过影响内皮细胞使内皮功能受损,微血管病变会加速动脉硬化进展,hs-CRP 致 DN 的可能发病机制为慢性炎症。慢性炎症可通过造成肾血管内细胞和系膜细胞的损害等多种途径使肾脏损伤,在糖尿病及其并发症的发生、发展中,炎症反应起着重要的作用^[7]。

3. 同型半胱氨酸(Hcy)

糖尿病患者心血管病发生的危险性较一般人群增加 2~4 倍^[8],并且发病年龄提前,Hcy 是一种反应性的血管损伤氨基

酸,它在糖尿病及微血管病变中的作用渐渐引起人们的关注。在新生血管性年龄相关性黄斑变性患者中 Hcy 水平升高,Hcy 的升高是引起 DR 的危险因素^[9],在 DR 中 Hcy 升高明显,而且随着 DR 发展病变程度的加重,Hcy 水平呈渐升高的趋势。由此认为 Hcy 的升高可能是 DR 的独立危险因素^[10],Hcy 可能通过以下途径来导致 DR:Hcy 诱导血管平滑肌细胞周期素 A 基因的表达,促进血管平滑肌的增殖;诱导外周血单核细胞及内皮细胞表达多种趋化因子,并能促进平滑肌细胞的增生和血小板的释放;并可抑制 vonWill wbrand 因子的合成和分泌,增强脂质过氧化;升高氧化修饰型低密度脂蛋白的水平而加快血管病变的发展。体外试验中,国外学者用 4 种不同浓度的 Hcy 孵育人单核细胞,在经过不同时间段孵育时分别对血管内皮生长因子(VEGF)mRNA 的表达水平进行测定,发现随着 Hcy 浓度的升高,VEGF mRNA 表达明显增强,而 VEGF 在体内可提高血管通透性并介导内皮细胞增生、迁移,进而发生 DR,在对 Hcy 进行相关性分析发现,Hcy 与三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、血浆纤维蛋白原(FBG)和体质指数(BMI)呈正相关,与 ISI 呈负相关,提示 2 型糖尿病患者血脂和血糖的升高、肥胖、胰岛素抵抗可能是 Hcy 水平升高的主要原因^[11]。

4 尿微量清蛋白(mALB)

微量蛋白尿是糖尿病肾病的先兆尿微量清蛋白是指尿中清蛋白增加,而尿总蛋白却在正常参考范围内或试纸片法是阴性结果。mALB 尿定义为清蛋白的排泄在 30~300 mg/24 h,按现行清晨尿的标准为大于 30 mg/L。尿 mALB 为中分子蛋白,相对分子质量为 69 000,在尿常规蛋白阴性的糖尿病患者中,尿中可检出高于正常的 mALB,是早期发现 DN 的公认的敏感指标^[12]。由于清蛋白是肾小球滤过膜所能通过的最小蛋白,占滤过蛋白总量的 40%。这些蛋白质几乎全部被肾近曲小管以主动方式重吸收,远端肾小管重吸收很少,因此尿中只有 mALB。病理情况下肾小球基底膜丧失带阴离子的磺酸乙酰肝素蛋白多糖,它允许多量的清蛋白通过肾小球基底膜,以于肾小管不能全部重吸收,就出现了蛋白尿。随着糖尿病病情的不断进展,肾脏排泄蛋白的量也逐渐增加,最终导致 DN 的发生^[13]。

5 尿视黄醇结合蛋白(RBP)

尿视黄醇结合蛋白(RBP)是一小分子蛋白(相对分子质量 21 000),人体内 90%的 RBP 与视黄醇结合,形成视黄醇 RBP 复合物,未结合的 RBP 可自由从肾小球滤过而进入原尿,在近段小管几乎被全部重吸收而分解,故健康人尿中 RBP 含量甚微。当肾近曲小管损伤时,近曲小管重吸收 RBP 减少,尿 RBP 排泄量明显增加。尿 RBP 与 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)在肾脏的转运过程完全相同。但实验表明,在室温或 4℃条件下,尿液 RBP 在酸性尿液中稳定性更好,是比 β_2 -MG 更实用、更可靠的检测指标,因此在肾病诊断中有重要意义^[14]。在 DN 早期病

变首先累及肾小管周围的毛细血管,致毛细血管扩张,血浆蛋白渗出,肾小管间质体积与压力增高,从而引起肾小管重吸收功能降低。DN 与原发性肾小球肾炎相比,其肾小管损害程度更为显著,且与原发性肾小球肾炎所引起的肾小管损害的发病机制有所不同。糖尿病患者内皮损伤首先影响肾小管周围的毛细血管网,内皮功能紊乱、氧化损伤、肾小管病变先于肾小球病变。尿中尿清蛋白排泄率(UAE)/RBP 比值是非常重要的指标,比值降低时,表明早期肾小管受损;当比值升高时,则预示肾小球损伤或同时并发肾小球病变的肾小管损伤。无论是肾小管损伤先于肾小球病变,还是同时并发肾小球病变,尿 RBP 均是诊断早期 DN 的一个敏感指标^[15]。

6 尿 α₁-微球蛋白

α₁ 微球蛋白(α₁-MG)主要来源于肝细胞和淋巴细胞,其相对分子质量为 27 000~33 000,在健康者血液中 α₁-MG 以游离型及结合型两种形式存在。游离型 α₁-MG 能自由通过肾小球滤过膜,在近曲小管几乎全部被重吸收并分解代谢。结合型 α₁-MG 则不能通过滤过膜。故健康人仅在尿液中检出少量结合型 α₁-MG。血 α₁-MG 比血 β₂-MG 能更早期反映肾小球滤过功能受损,这可能是 α₁-MG 相对分子质量比 β₂-MG 大,更易受到肾小球滤过膜的影响。当肾小管受损时,尿中 α₁-MG 首先增加,比尿中 β₂-MG 敏感,这是由于肾小管对 α₁-MG 的重吸收障碍先于 β₂-MG,尿 α₁-MG 不受尿液酸碱度影响^[16]。与其他低分子蛋白相比是较好的反映肾小管受损的早期敏感指标。在尿蛋白定性阴性的 DN 患者,当其内生肌酐清除率正常时,尿 α₁-MG 已显著上升,稳定控制血糖及糖基化血红蛋白后尿 α₁-MG 也随之下降,因此,尿 α₁-MG 不仅可作检测 DN 早期损害的指标,也是观察 DN 临床疗效的早期指标^[17]。

总之,糖尿病的主要危害就是可引发多种并发症,糖尿病患者要预防、减少并发症的发生就需要对糖尿病并发症做相关检查,通过对 CysC、hs-CRP、Hcy、mALB、RBP、尿 α₁-MG 检查可以实现糖尿病并发症的早发现、早诊断和早治疗。

参考文献

[1] 李春北,张燕燕. 胱抑素 C 与超敏 C-反应蛋白对 2 型糖尿病早期损害的诊断[J]. 检验医学与临床,2011,32(4): 639-640.

[2] 张培培,刘志红. 胱抑素 C 测定在糖尿病中肾功能评价中的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2007,6(5):5011.

[3] 李喜荣,周世锋. 3 项指标联合检测对早期糖尿病肾损伤的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2011,8(2):14-17.

[4] 龙艳,苏轲,于键,等. 2 型糖尿病患者超敏 C-反应蛋白及肿瘤坏死因子 α 与微血管并发症的关系[J]. 中国临床康复,2005,9(3):120-122.

[5] 何宇梅. 2 型糖尿病中高敏 C-反应蛋白的观察[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(11):1371.

[6] 李培泉. 2 型糖尿病脉压与微量清蛋白尿及高敏 C-反应蛋白的相关性研究[J]. 中国农村卫生事业管理,2011,31(2):209-210.

[7] 史华,马存莲. 高敏 C-反应蛋白与 2 型糖尿病患者脂代谢异常的关系[J]. 中国冶金工业医学杂志,2011,28(1):29-30.

[8] 吴寿军,毛丽萍,金东明,等. 同型半胱氨酸、超敏 C-反应蛋白及 D-二聚体联合检测诊断冠心病的临床意义[J]. 现代实用医学,2011,22(1):56-58.

[9] 陆明,陈卫东. 高同型半胱氨酸与糖尿病肾病相关性研究进展[J]. 蚌埠医学院学报,2009,34(3):272-275.

[10] 赵江波,赵莼,王莹. 超敏 C-反应蛋白及同型半胱氨酸与 2 型糖尿病视网膜病变的关系[J]. 眼科新进展,2011,31(1):55-56.

[11] 周晓云,周爱知,彭腾飞,等. 2 型糖尿病与同型半胱氨酸及 D-二聚体相关性分析[J]. 现代医院,2011,11(1):42-43.

[12] 张振萍,刘建华,李红. 尿微量蛋白联合检测对糖尿病肾损伤早期诊断的价值[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(1):88-89.

[13] 毕振红. 尿微量蛋白对糖尿病早期诊断的价值[J]. 海南医学,2007,18(1):135-136.

[14] 吴素红,张桦,崔惠敏. 糖尿病肾病患者转化生长因子、β₁、α₁ 微球蛋白尿视黄醇结合蛋白水平的变化[J]. 新医学,2011,42(4):244-245.

[15] 伍松蛟,顾国龙. 糖尿病肾病早期诊断的实验室指标[J]. 内科,2007,2(4):532-534.

[16] 田斌. 尿微量清蛋白和 α₁ 微球蛋白在糖尿病肾病早期筛查和治疗中的作用[J]. 中国实用医学,2011,6(9):83.

[17] 张振萍,刘建华,李红. 尿微量蛋白联合检测对糖尿病肾损伤早期诊断的价值[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(1):88-89.

(收稿日期:2011-08-13)

帕金森病药物治疗的新进展

何海蓉,张旭综述,杨林审校(成都大学医学院药理学教研室 610041)

【关键词】 帕金森病; 缓释制剂; 普通即释制剂; 普拉克索
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.04.036 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)04-0450-03

普拉克索新型缓释片剂(每日仅需服用一次)2009 年和 2010 年,相继通过欧洲药品管理局(EMA)和美国食品药品监督管理局(FDA)认证上市,成为优于普拉克索普通即释片剂(每日需服用三次)药物治疗帕金森病(PD)的新选择。本文就普拉克索及其缓释制剂在 PD 治疗中的临床应用报道如下。

1 普拉克索在 PD 治疗中的临床地位

PD 是常见于中老年人的进行性锥体外系功能障碍的中枢神经系统退行性疾病。目前公认的发病机制“多巴胺学说”认为,黑质致密区多巴胺能神经元变性导致黑质-纹状体通路多巴胺神经递质明显减少导致 PD 发病。据此理论在 20 世纪 60 年代末问世的左旋多巴成为 PD 治疗的首选用药,但它不能有效阻止及延缓疾病病程,长期使用还会导致运动过多症、症状