

# 老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者血清代谢指标分析

田慧军<sup>1</sup>, 康玲玲<sup>2</sup>, 余 剑<sup>3</sup> (1. 中国人民解放军第 309 医院神经内科, 北京 100091; 2. 承德医学院附属医院神经内科, 河北承德 067000; 3. 中山大学附属第一医院神经内科, 广州 510080)

**【摘要】 目的** 探讨老年 2 型糖尿病(T2DM)合并脑梗死患者血清胆红素、尿酸(UA)和血脂水平的变化及临床意义。**方法** 随机选择 82 例老年患者,按疾病种类分为 T2DM 合并脑梗死组、单纯脑梗死组和单纯 T2DM 组,检测并比较血清胆红素、UA、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。**结果** 与单纯脑梗死组和单纯 T2DM 组比较,T2DM 合并脑梗死组总胆红素、间接胆红素、HDL-C 水平明显降低,UA、TC、TG、LDL-C 水平明显升高( $P < 0.05$ )。**结论** 血清胆红素水平降低、高尿酸血症及血脂代谢异常可能与 T2DM 患者继发脑梗死密切相关。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 胆红素; 尿酸; 血脂

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.18.020 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)18-2545-03

## Analysis on metabolism indicators in elderly patients combined with type 2 diabetes mellitus and cerebral infarction

TIAN Hui-jun<sup>1</sup>, KANG Ling-ling<sup>2</sup>, YU Jian<sup>3</sup> (1. Department of Neurology, 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China; 2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000; 3. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate changes and clinical significance of serum levels of bilirubin, uric acid (UA) and lipids in elderly patients combined with type 2 diabetes mellitus (T2MD) and cerebral infarction. **Methods** Serum levels of bilirubin, UA, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were measured and compared among 82 randomly selected elderly patients, whom were divided into three groups, including T2DM combined with cerebral infarction group, simple cerebral infarction group and simple T2DM group. **Results** Compared with simple cerebral infarction group and simple T2DM group, serum levels of total bilirubin, indirect bilirubin and HDL-C in T2DM combined with cerebral infarction group were significantly lower, but serum levels of UA, TC, TG and LDL-C were significantly higher ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Lower serum level of bilirubin, hyperuricemia and abnormality of lipids metabolism might be closed related with incidence of cerebral infarction in patients with T2DM.

**【Key words】** type 2 diabetes mellitus; bilirubin; uric acid; lipids

老年 2 型糖尿病(T2DM)患者合并脑梗死发病率较高,且发病风险与尿酸(UA)、脂代谢紊乱密切相关。胆红素是一种天然的内源性抗氧化剂,具有消除氧自由基、抑制脂质过氧化、抗缺血/再灌注损伤和预防动脉粥样硬化等作用,因此近年来受到极大的关注。本研究分析了老年 T2DM 合并脑梗死患者血清胆红素、UA 及血脂水平的变化,旨在探讨其在疾病发生、发展中的作用及临床应用价值,先将研究结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将 2008 年 1 月至 2012 年 6 月确诊的 52 例 T2DM 合并脑梗死患者纳入 T2DM 合并脑梗死组,男 34 例、女 18 例,平均年龄(64.7±4.3)岁。同期确诊的 22 例单纯脑梗死患者纳入单纯脑梗死组,男 16 例、女 6 例,平均年龄(66.2±4.5)岁。同期确诊的无脑梗死 T2DM 患者 28 例纳入单纯 T2DM 组,男 18 例、女 10 例,平均年龄(66.7±3.9)岁。所有纳入患者年龄均大于 60 岁。T2DM 诊断标准参照世界卫生组织 1999 年颁布的糖尿病诊断标准。脑梗死诊断标准参照

1995 年中华医学会第四次全国脑血管病学术会议修订的脑梗死诊断标准,并在患者发病 3 d 内经 CT 扫描所证实。所有患者在纳入本研究前及在本研究进行过程当中,无明显肾脏疾病、未服用利尿药等影响 UA 代谢的药物,排除合并严重高血压及心脏、肝脏等主要脏器实质性或功能性病变的患者。患者性别、年龄、糖尿病病程、病情等基本资料组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 受试对象晚餐后禁食,停用相关药物(如胰岛素、降糖药、利尿剂、钙离子拮抗剂等),于晚餐后 10~14 h,即次日清晨采集静脉血,常规方法分离血清标本,以重氮法检测总胆红素(TBIL)与直接胆红素(DBIL)浓度,间接胆红素(NDBIL)浓度由 TBIL 浓度减 DBIL 浓度计算获得;采用酶法检测尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验。 $P <$

0.05 为比较差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 UA 与胆红素代谢指标比较** 与单纯脑梗死组和单纯 T2DM 组相比, T2DM 合并脑梗死组血清 TBIL、NDBIL 水平明显降低, UA 水平明显升高, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 单纯脑梗死组与单纯 T2DM 组 TBIL、NDBIL、UA 水平

比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 血脂代谢指标比较** 与单纯脑梗死组和单纯 T2DM 组相比, T2DM 合并脑梗死组 TC、TG、LDL-C 水平明显升高, HDL-C 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ); 单纯脑梗死组与单纯 T2DM 组上述血脂代谢指标水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 UA 与胆红素代谢指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	DBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	NDBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	UA(mmol/L)
T2DM 合并脑梗死组	52	8.64 $\pm$ 1.13	2.89 $\pm$ 0.78	5.75 $\pm$ 1.21	478.68 $\pm$ 51.48
单纯脑梗死组	22	13.75 $\pm$ 0.63*	3.30 $\pm$ 0.42	10.45 $\pm$ 0.51*	393.25 $\pm$ 44.76*
单纯 T2DM 组	28	14.21 $\pm$ 1.55*	2.51 $\pm$ 0.57	11.70 $\pm$ 1.25*	378.23 $\pm$ 36.62*

注: T2DM 合并脑梗死组比较, \*  $P < 0.05$ 。

表 2 血脂代谢指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
T2DM 合并脑梗死组	52	5.97 $\pm$ 1.52	2.44 $\pm$ 0.41	1.02 $\pm$ 0.36	3.71 $\pm$ 0.29
单纯脑梗死组	22	3.64 $\pm$ 1.02*	1.68 $\pm$ 0.67*	1.37 $\pm$ 0.20*	2.35 $\pm$ 0.23*
单纯 T2DM 组	28	4.22 $\pm$ 1.03*	1.71 $\pm$ 0.73*	1.44 $\pm$ 0.56*	2.46 $\pm$ 0.42*

注: T2DM 合并脑梗死组比较, \*  $P < 0.05$ 。

## 3 讨 论

T2DM 患者极易继发脑梗死, 可能与 T2DM 导致脂代谢紊乱, 进而诱发动脉粥样硬化, 以及血液黏度增加等因素有关。动脉粥样硬化是脑梗死的重要病理基础。有研究发现, 胆红素具有抗动脉粥样硬化的作用<sup>[1]</sup>。本研究结果显示, T2DM 合并脑梗死患者血清 TBIL 和 NDBIL 水平明显低于单纯脑梗死患者和单纯 T2DM 患者 ( $P < 0.05$ ), 说明血清胆红素水平的降低可能与 T2DM 所致动脉粥样硬化的发生、发展有一定的相关性。由于 T2DM 患者血清胆红素水平降低, 抗氧化活性减弱, 氧化修饰低密度脂蛋白 (ox-LDL) 生成增多, 加重血管内皮细胞损伤, 加速动脉粥样硬化和血栓形成的进程, 进而导致大血管及微血管病变。因此, 可以推测血清胆红素水平降低可能是 T2DM 合并血管病变的独立危险因素之一。前瞻性研究结果显示, 血清胆红素水平降低提示动脉粥样硬化发病风险升高, 10  $\mu\text{mol/L}$  可能是判断动脉粥样硬化、心脑血管疾病发病风险高低的临界值<sup>[2]</sup>。

UA 是嘌呤类物质在人体内代谢的终末产物, 经肾脏排出体外。高尿酸血症与糖尿病、高脂血症、高血压等有可能导致动脉粥样硬化的疾病关系密切, 但其间涉及的机制尚未完全明确<sup>[3]</sup>。本研究发现, T2DM 合并脑梗死患者血清 UA 水平明显高于单纯脑梗死患者和单纯 T2DM 患者 ( $P < 0.05$ ), 表明血清 UA 水平增高与 T2DM 患者继发脑梗死存在一定程度的相关性。国外有研究显示, 脑梗死患者外周血 UA 水平明显增高, 升高程度与胰岛素抵抗、急性脑血管病的发病率和病死率存在一定程度的相关性, 认为高尿酸血症是 T2DM 患者继发脑梗死的重要危险因素<sup>[4-5]</sup>。UA 水平升高可促进 LDL-C 氧化和脂质的过氧化, 引起血管炎性反应, 损伤血管内膜, 促进血小板黏附和聚集, 导致血栓形成<sup>[6]</sup>。美国第 3 次健康与营养状况调查 (NHANES III) 结果表明, 外周血 UA 浓度超过 416.5

$\mu\text{mol/L}$  可能是脑梗死的独立危险因素<sup>[7]</sup>。降低外周血 UA 水平可能是预防和减少 T2DM 患者继发脑梗死的有效措施之一, 但 UA 与动脉粥样硬化之间的相关性及其二者间的具体影响及作用机制, 仍需前瞻性研究的证实。

高血脂也可导致动脉硬化化的发生, 说明同时合并高尿酸血症、高血脂的 T2DM 患者更易继发动脉粥样硬化, 从而导致心脑血管并发症发病风险增加<sup>[8]</sup>。60% 的 T2DM 患者合并脂质代谢紊乱, 而脂质代谢紊乱与脑血管病变关系密切<sup>[9]</sup>。本研究结果显示, T2DM 合并脑梗死患者血清 TC、TG、LDL-C 水平均高于单纯 T2DM 患者和单纯脑梗死患者 ( $P < 0.05$ ), 提示血脂水平异常可能与 T2DM 患者继发病变密切相关。尤其是 TG 水平升高, 可促进 LDL-C 氧化生成 ox-LDL, 损伤血管内皮细胞, 加重血管壁局部的炎性反应, 降低粥样斑块的稳定。Law 等<sup>[10]</sup> 研究发现, 外周血 LDL-C 水平下降 1.0 mmol/L, 脑梗死发病率下降 10%, 如 LDL-C 水平下降 1.8 mmol/L, 脑梗死发病率下降 17%。与单纯 T2DM 和单纯脑梗死患者相比, T2DM 合并脑梗死患者血清 HDL-C 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 提示 HDL-C 水平降低可能也是 T2DM 患者继发脑梗死的重要危险因素。TG 水平增高, 造成 HDL-C 水平下降, 增加脂质在动脉管壁的沉积, 加速动脉粥样硬化的形成。Sacco 等<sup>[11]</sup> 的研究发现, 外周血 HDL-C 水平降低是老年人发生脑梗死的危险因子, HDL-C 水平升高则可降低脑梗死的发病风险。因此, LDL-C、HDL-C 均为用于判断 T2DM 患者是否存在血管病变发病风险的预测指标。

综上所述, 血清胆红素水平降低、高尿酸血症及血脂代谢异常是 T2DM 合并血管病变的危险因素, 与脑梗死的发生、发展有一定相关性。监测上述指标有助于正确判断 T2DM 患者的预后, 预防脑梗死的发生。

参考文献

[1] Erdogan D, Gullu H, Yildirim E, et al. Low serum bilirubin levels are independently and inversely related to impaired flow-mediated vasodilation and increased carotid-intima-media thickness in both men and women[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 184(2): 431-437.

[2] Schwertner HA. Bilirubin concentration, UGT1A1 \* 28 polymorphism, and coronary artery disease[J]. *Clinic Chemistry*, 2003, 49(7): 1039-1040.

[3] Carnethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L, et al. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia; the atherosclerosis risk in communities study, 1987-1998[J]. *Am J Epidemiol*, 2003, 158(11): 1058-1067.

[4] Sanchez-Moreno C, Dashe JF, Scott T, et al. Decreased levels of plasma vitamin C and increased concentrations of inflammatory and oxidative stress markers after stroke [J]. *Stroke*, 2004, 35(1): 163-168.

[5] Gariballa SE, Hutchin TP, Sinclair AJ, et al. Antioxidant capacity after acute ischaemic stroke[J]. *QJM*, 2002, 95(10): 685-690.

[6] Hammarsten J, Hogstedt B. Clinical, haemodynamic, anthropometric metabolic and insulin profile of men with high-stage and high-grade clinical prostate cancer [J]. *Blood Press*, 2004, 13(1): 47-55.

[7] Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older[J]. *Diabetes*, 2003, 52(5): 1210-1214.

[8] Engstrom G, Lind P, Hedblad B, et al. Effects of cholesterol and inflammation sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men[J]. *Circulation*, 2002, 105(22): 2632-2637.

[9] Nakaya N, Kita T, Mabuchi H, et al. Large-scale cohort study on the relationship between serum lipid concentrations and risk of cerebrovascular disease under low-dose simvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia; sub-analysis of the Japan Lipid Intervention Trial (JLIT)[J]. *Circ J*, 2005, 69(9): 1016-1021.

[10] Law R, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke; systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2003, 326(7404): 1423-1430.

[11] Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study[J]. *JAMA*, 2001, 285(21): 2729-2735.

(收稿日期: 2014-01-24 修回日期: 2014-04-15)

(上接第 2544 页)

vein thrombosis and portal vein thrombosis [J]. *Med Princ Pract*, 2011, 20(2): 196-199.

[5] Wu CH, Ko SF, Lee CH, et al. Successful outpatient treatment of renal vein thrombosis by low-molecular weight heparins in 3 patients with nephrotic syndrome [J]. *Clin Nephrol*, 2006, 65(6): 433-440.

[6] 宋立群, 张宜默. 疏血通注射液治疗原发性肾病综合征临床观察[J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(1): 29-31.

[7] Pincus KJ, Hynicka LM. Prophylaxis of thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome[J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47(5): 725-734.

[8] 沈慧, 刘正荣. 低分子肝素治疗 52 例原发肾病综合征的临床观察[J]. *中国现代医生*, 2009, 47(31): 54-55.

[9] El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, et al. Impact of the cyclosporine-ketoconazole interaction in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006, 62(1): 3-8.

[10] 李丽慧, 周希静, 曲宁, 等. 低分子量肝素对肾病综合征患者组织纤溶酶原激活物与 D-二聚体的影响[J]. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21(2): 64-66.

[11] Dhingra S, Kanitkar M, Sengupta P. Steroid resistant ne-

phrotic syndrome in a child with chronic hepatitis B infection[J]. *Med J Armed Forces India*, 2012, 68(4): 376-378.

[12] 余华. 低分子肝素联合卡托普利治疗肾病综合征的临床疗效观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2013, 24(4): 869-870.

[13] Skrzypczyk P, Szymanik-Grzelak H, Panczyk-Tomaszewska M, et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome complicated with severe streptococcus pneumoniae peritonitis in a 10-year-old girl-case report[J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2013, 35(210): 363-366.

[14] 徐磊, 徐增山. 黄芪当归合剂治疗难治性肾病综合征疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2004, 13(5): 595-596.

[15] Liakou CD, Askiti V, Mitsioni A, et al. Safety and immunogenicity of booster immunization with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with idiopathic nephrotic syndrome [J]. *Vaccine*, 2014, 15(3): 196-200.

[16] Ibrahim Seif E, Abdel-Salam Ibrahim E, Galal Elhefnawy N, et al. Histological patterns of idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome in Egyptian children: A single centre study[J]. *J Nephropathol*, 2013, 2(1): 53-60.

(收稿日期: 2014-01-22 修回日期: 2014-04-13)