

3 项指标联合检测对糖尿病及其并发症的意义^{*}

许淑文, 李 艳[△], 郑红云, 戴 雯(武汉大学人民医院检验科 430060)

【摘要】 目的 探讨超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、缺血修饰清蛋白(IMA)三者联合检测对糖尿病(DM)及其并发症的意义。**方法** 对健康对照组、单纯糖尿病组、糖尿病合并视网膜病变(DR)组、糖尿病肾病(DN)组、糖尿病合并冠心病(CHD)组的 hs-CRP、Hcy 和 IMA 值进行测定, 统计分析各组之间三者水平的差异是否有统计学意义。**结果** 单纯糖尿病组、DR 组、DN 组、CHD 组 hs-CRP、Hcy、IMA 水平均高于健康对照组, 差异有统计学意义($t=4.433, P=0.000; t=2.930, P=0.004; t=4.590, P=0.000; t=5.328, P=0.000. t=8.629, P=0.000; t=11.229, P=0.000; t=11.230, P=0.000; t=12.444, P=0.000. t=6.271, P=0.000; t=5.511, P=0.000; t=5.950, P=0.000; t=12.463, P=0.000$)。三者水平均以 CHD 组最高。DN 组及 CHD 组 hs-CRP、Hcy 和 IMA 水平与单纯糖尿病组相比, 差异均有统计学意义($t=3.130, P=0.002; t=3.640, P=0.000; t=2.102, P=0.039. t=2.505, P=0.014; t=3.598, P=0.001; t=2.821, P=0.006$)。DR 组 Hcy 和 IMA 水平与单纯糖尿病组相比, 差异有统计学意义($t=2.082, P=0.041; t=2.613, P=0.011$), 两组 hs-CRP 水平差异无统计学意义($t=1.717, P=0.090$)。单纯糖尿病组 IMA 与 hs-CRP 和 Hcy 呈正相关($r=0.348, P=0.000; r=0.271, P=0.004$); 糖尿病并发症组 IMA 与 hs-CRP 和 Hcy 也呈正相关($r=0.294, P=0.002; r=0.257, P=0.007$), 且 hs-CRP 与 Hcy 呈正相关($r=0.210, P=0.010$)。**结论** hs-CRP、Hcy、IMA 与糖尿病及其并发症密切相关, 三者联合检测有助于监测和控制糖尿病及并发症的发生和发展。

【关键词】 糖尿病; 并发症; 超敏 C 反应蛋白; 同型半胱氨酸; 缺血修饰清蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.09.003 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)09-1185-03

Significance of joint detection of hs-CRP, Hcy and IMA in diabetes and its complications^{*} XU Shu-wen, LI Yan[△], ZHENG Hong-yun, DAI Wen (Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

【Abstract】 Objective To explore the significance of the joint detection of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), homocysteine(Hcy) and ischemia modified albumin(IMA) in diabetes and its complications. **Methods** The levels of hs-CRP, Hcy and IMA were measured in the normal group, diabetes mellitus(DM) group, diabetic retinopathy(DR) group, diabetic nephropathy(DN) group, diabetes complicating coronary heart disease(CHD) group and the differences in these indicators among various groups were statistically analyzed. **Results** The levels of hs-CRP, Hcy and IMA in the DM group, DN group, diabetes complicating CHD group were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($t=4.433, P=0.000; t=2.930, P=0.004; t=4.590, P=0.000; t=5.328, P=0.000. t=8.629, P=0.000; t=11.229, P=0.000; t=11.230, P=0.000; t=12.444, P=0.000. t=6.271, P=0.000; t=5.511, P=0.000; t=5.950, P=0.000; t=12.463, P=0.000$), in which the levels of three indicators were highest in the CHD group. Meanwhile, the hs-CRP, Hcy and IMA levels had statistical differences between the DN group and CHD group with the DM group ($t=3.130, P=0.002; t=3.640, P=0.000; t=2.102, P=0.039. t=2.505, P=0.014; t=3.598, P=0.001; t=2.821, P=0.006$). There were significant differences in Hcy and IMA levels between the DR group and DM group($t=2.082, P=0.041; t=2.613, P=0.011$), while the hs-CRP level had no statistical difference($t=1.717, P=0.090$). The IMA level in the DM group was positively correlated with the levels of hs-CRP and Hcy ($r=0.348, P=0.000; r=0.271, P=0.004$); the levels of IMA in the DM complications groups was positively correlated with the levels of hs-CRP and Hcy ($r=0.294, P=0.002; r=0.257, P=0.007$), moreover, The hs-CRP level was positively correlated with the Hcy level ($r=0.210, P=0.010$). **Conclusion** hs-CRP, Hcy and IMA have close relationships with diabetes and its complications, the joint detection of the three indicators is helpful to monitor and control the occurrence and development of diabetes and its complications.

【Key words】 diabetes mellitus; complications; hypersensitive C-reactive protein; homocysteine; ischemia modified albumin

近年来糖尿病的发病率逐渐增长, 糖尿病并发症是治疗糖尿病的核心。相关研究证实, 人缺血修饰清蛋白(IMA)与糖尿病合并冠心病(CHD)关系密切^[1]。且也有学者开始对同型半胱氨酸(Hcy)水平与糖尿病及并发症的相关性进行了研究^[2]。

目前认为, 超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是 2 型糖尿病发病的最强预测因子^[3]。临床上三者联合检测对于糖尿病及其并发症的意义研究较少。本研究通过检测各组患者血清中 hs-CRP、Hcy 和 IMA 水平, 探讨三者联合检测对糖尿病及其并发症的

^{*} 基金项目: 国家临床重点专科建设项目(Fa20104056)。

作者简介: 许淑文, 女, 在读硕士, 主要从事临床检验诊断学。 [△] 通讯作者, E-mail: yanlitf1120@163.com。

意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 7 月至 2013 年 7 月本院住院患者 150 例作为研究对象,男 86 例,女 64 例;分为单纯糖尿病组 48 例,糖尿病合并视网膜病变(DR)组 32 例,糖尿病肾病(DN)组 30 例,CHD 组 40 例;年龄 29~85 岁,平均(57.25±12.70)岁。DM 诊断符合 WHO 制定的诊断标准:有典型糖尿病症状(多尿、多饮和不能解释的体质量下降)者,随机血糖大于或等于 11.1 mmol/L 或空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L,为糖尿病患者。DN 诊断根据 Mogensen 诊断标准^[4]。健康对照组共 102 例,均为本院健康检查者,其中男 56 例,女 46 例;年龄 24~80 岁,平均(53.60±13.20)岁。各组均排除痛风、恶性肿瘤、肝功能不全、合并其他感染性疾病等,患者入院前均未进行降脂、利尿剂、促尿酸排泄药物、阿司匹林及肝素治疗。糖尿病及其并发症组和健康对照组年龄差异无统计学意义($t=1.853, P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 抽取静脉血检测 hs-CRP、Hcy、IMA,采用免疫比浊法,使用 Advia2400 全自动生化分析仪测定 hs-CRP,参考值为 0~3 mg/L;采用循环酶法检测 Hcy,并采用 AdviaCentaur 全自动生化分析仪进行测定,参考值为 3.4~13.8 mmol/L;采用酶联免疫吸附试验(ELISA),用 AU5400 全自动生化分析仪检测血清 IMA,参考值为小于 85.18 U/mL。所有操作均严格按照仪器说明书进行,并准确对参数进行设置。

1.3 统计学处理 所有数据均使用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,计量资料结果均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用成组设计资料的 t 检验;各指标进行相关性分析采用 Pearson 法;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

糖尿病组及其各并发症组 hs-CRP、Hcy、IMA 水平均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),其中三者水平均以 CHD 组最高。DN 组及 CHD 组 hs-CRP、Hcy 和 IMA 水平与单纯糖尿病组相比,差异均有统计学意义($P<0.05$),DR 组 Hcy 和 IMA 水平与单纯糖尿病组相比,差异有统计学意义($P<0.05$),hs-CRP 水平差异无统计学意义($t=1.717, P=0.090$),见表 1A、B、C。单纯糖尿病组 IMA 与 hs-CRP 和 Hcy 呈正相关,见表 2。糖尿病并发症组 IMA 与 hs-CRP 和 Hcy 呈正相关,且 hs-CRP 与 Hcy 也呈正相关,见表 3。

表 1A 各组 hs-CRP 检测结果($\bar{x}\pm s$,mg/L)

组别	<i>n</i>	hs-CRP	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
健康对照组	102	1.55±7.24	—	—	—	—
单纯糖尿病组	48	2.55±2.04*	4.433	0.000	—	—
DR 组	32	3.49±3.44*△	2.930	0.004	1.717	0.090
DN 组	30	4.36±3.37*#	4.590	0.000	3.130	0.002
CHD 组	40	4.38±2.91*#	5.328	0.000	3.640	0.000

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与单纯糖尿病组比较,# $P<0.05$,△ $P>0.05$ 。—表示无数据。

表 1B 各组 Hcy 检测结果($\bar{x}\pm s$,μmol/L)

组别	<i>n</i>	Hcy	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
健康对照组	102	7.25±2.84	—	—	—	—
单纯糖尿病组	48	13.84±6.53*	8.629	0.000	—	—
DR 组	32	14.10±3.52*#	11.229	0.000	2.082	0.041
DN 组	30	14.27±3.46*#	11.230	0.000	2.102	0.039
CHD 组	40	14.74±4.27*#	12.444	0.000	2.505	0.014

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与单纯糖尿病组比较,# $P<0.05$ 。—表示无数据。

表 1C 各组 IMA 检测结果($\bar{x}\pm s$,U/mL)

组别	<i>n</i>	IMA	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
健康对照组	102	75.68±13.56	—	—	—	—
单纯糖尿病组	48	89.47±5.56*	6.271	0.000	—	—
DR 组	32	90.30±6.25*#	5.511	0.000	2.821	0.006
DN 组	30	91.52±5.37*#	5.950	0.000	2.613	0.011
CHD 组	40	93.13±6.60*#	12.463	0.000	3.598	0.001

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与单纯糖尿病组比较,# $P<0.05$ 。—表示无数据。

表 2 单纯糖尿病组 hs-CRP、Hcy 和 IMA 相关性分析

指标	hs-CRP		Hcy		IMA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
hs-CRP	—	—	0.166	0.083	0.348	0.000
Hcy	0.166	—	—	—	0.271	0.004
IMA	0.348	0.000	0.271	0.004	—	—

注:—表示无数据。

表 3 糖尿病并发症组 hs-CRP、Hcy 和 IMA 相关性分析

指标	hs-CRP		Hcy		IMA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
hs-CRP	—	—	0.210	0.010	0.294	0.002
Hcy	0.210	0.010	—	—	0.257	0.007
IMA	0.294	0.002	0.257	0.007	—	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

近年来糖尿病的发病率逐年递增,其并发症直接影响糖尿病患者的生存率和生存质量,早期诊断和早期治疗糖尿病各种并发症对于减少病残率、病死率尤为重要^[3]。大血管病变及微血管病变是糖尿病患者的主要并发症,且在糖调节异常阶段,大血管病变的发病率已显著增加。

2 型糖尿病是由细胞因子介导的急性时相反应,hs-CRP 是一种敏感的非特异性炎症标志物,反映炎症的严重程度。近些年提出的糖尿病及其大血管并发症是炎症性疾病这一假说认为,CRP 水平与胰岛素抵抗、糖尿病及其血管并发症的发生和发展相关,对糖尿病未来风险预测及临床疗效评估有一定价值。2 型糖尿病患者 CRP 增高的可能机制有:(1)胰岛素抵抗;(2)胰岛素分泌减少;(3)体内激素改变等。CRP 还可作为心血管事件的独立危险因素,它的降低可能有助于减少胰岛素抵抗、糖尿病及其大血管事件发生。此外,CRP 本身也参与动脉粥样硬化的发生和发展^[4]。本研究结果显示,单纯糖尿病组及各糖尿病并发症组 hs-CRP 水平均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 hs-CRP 水平以 CHD 组最高,DN 组及 CHD 组与单纯糖尿病组相比,差异有统计学意义($P<0.05$),这与现有文献^[5]报道结果一致。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,且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,促进 CHD 发生。DR 组与单纯糖尿病组相比,hs-CRP 差异无统计学意义($P>0.05$),这可能与糖尿病在较早期即出现视网膜病变有关。

Hcy 是一种含硫氨基酸,活化形成的 Hcy 可与载脂蛋白 B 形成致密复合物。该复合物易被血管壁巨噬细胞吞噬,引起血管壁脂肪堆积,泡沫细胞增加,还可改变动脉壁糖蛋白分子纤维结构,促进斑块钙化,参与动脉粥样硬化形成。胰岛素对 Hcy 代谢起重要调节作用,糖尿病患者由于胰岛素缺乏或应用障碍而影响 Hcy 代谢,引起高 Hcy 血症。已有研究证实高

Hcy 血症与心脑血管疾病和外周血管阻塞性疾病有一定关系,是其发生的高危因素^[6]。本研究结果也显示,Hcy 水平按照由低到高排序为:健康对照组、单纯糖尿病组、DR 组、DN 组、CHD 组,且差异均有统计学意义($P<0.05$)。DN 的发生可能会影响患者尿清蛋白排泄,产生清蛋白尿,这与血管内皮细胞的损害和细胞功能异常有关。本研究中 CHD 患者 Hcy 水平最高,这也进一步证实血液中 Hcy 水平升高与 CHD 有较大相关性。

IMA 是近年来发现的一种较为理想的缺血标志物。在生理条件下,人血清蛋白(HSA)的氨基末端可与钴、铜、镍等结合,而由缺血引起的缺氧、酸中毒、自由基损害、能量依赖性的细胞膜破裂等可导致 HSA 与过渡型金属结合的能力降低,当 HSA 流经缺血组织时被修饰为 IMA^[7]。大量研究证明,IMA 可敏感地反映心肌缺血状况,也有极少数研究证实 IMA 在 2 型糖尿病等心肌以外器官缺血时也可以升高^[7]。另外,有研究显示,IMA 有利于 CHD 的早期诊断^[1,8]。本研究也得出,与健康对照组相比,单纯糖尿病组及各糖尿病并发症组 IMA 水平均明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 CHD 组 IMA 水平最高,且各糖尿病并发症组与单纯糖尿病组相比,差异均有统计学意义($P<0.05$),由此说明 IMA 对于糖尿病发病及并发症产生都具有一定预测意义,且 IMA 与 CHD 的发生密切相关。

对单纯糖尿病组各指标进行相关性分析,单纯糖尿病组 hs-CRP 与 IMA 呈正相关($r=0.348, P<0.05$),且 Hcy 与 IMA 也呈正相关($r=0.271, P<0.05$)。此外,糖尿病并发症组 hs-CRP 与 Hcy、IMA 呈正相关($r=0.21, 0.294, P<0.05$),Hcy 和 IMA 也呈正相关($r=0.257, P<0.05$)。由此表明在糖尿病及其并发症的发生和发展中,三者紧密相关。

综上所述,hs-CRP、Hcy、IMA 与糖尿病及其并发症有较

为密切的关系,三者水平较高可能是糖尿病并发症发展的高危因素。动态监测 2 型糖尿病患者 hs-CRP、Hcy 和 IMA 水平,有助于监测和控制糖尿病感染及并发症的发生和发展,对于防治糖尿病并发症有一定的临床推广意义。

参考文献

- [1] 缪捷,吴小庆,杨军,等.人缺血修饰白蛋白对糖尿病合并冠心病早期诊断及其预后的价值分析[J].中国医药导报,2012,9(29):89-92.
- [2] 廖洁峰,黄仕尧,施勇芳.半胱氨酸与糖尿病及其并发症关系探讨[J].中国医药指南,2011,9(30):237-238.
- [3] 刘辉光.糖化血红蛋白测定与糖尿病并发症关系的研究[J].临床和实验医学杂志,2012,11(16):1319.
- [4] 俞福恩.血浆超敏 C 反应蛋白与 2 型糖尿病的关系[J].中国医药指南,2013,11(2):595-596.
- [5] Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients; with special reference to Lddm[J]. Diabetes, 1997, 46(Suppl 2):S104-111.
- [6] Wilson A, Platt R, Wu Q, et al. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B12) increase risk for spina bifida[J]. Mol Genet Metab, 2009, 67(8):317-321.
- [7] 张茉莉,华正祥,薛承岩,等.缺血修饰白蛋白的检测及诊断价值的研究进展[J].承德医学院学报,2012,29(1):76-77.
- [8] 李志祥,李守霞,郭胜利.超敏 C 反应蛋白与缺血修饰白蛋白在冠心病中的联合临床应用[J].中国实验诊断学,2014,18(5):849-850.

(收稿日期:2014-10-13 修回日期:2015-01-15)

(上接第 1884 页)

肾小管上皮细胞。有研究表明,长春西汀另一个保护作用机制就是它能够清除羟自由基和其他活性氧而发挥显著的抗氧化活性,这与本研究结果相符^[10-11]。本研究发现,长春西汀干预组肾组织 SOD 活性升高,MDA 水平有所降低,由此表明长春西汀能够保护内源性 SOD 活性,抑制脂质过氧化,从而发挥保护作用。

综上所述,长春西汀干预处理能够降低小鼠肾 IR 后的炎症和氧化损伤,保护肾功能,为临床预防治疗急性肾损伤提供了新思路。

参考文献

- [1] El SM, Vaidya VS. Ischemic kidney injury and mechanisms of tissue repair[J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2011, 3(5):606-618.
- [2] Wang H, Zhang K, Zhao L, et al. Anti-inflammatory effects of vinpocetine on the functional expression of nuclear factor-kappa B and tumor necrosis factor-alpha in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Neurosci Lett, 2014, 16(3):247-251.
- [3] Zaki HF, Abdelsalam RM. Vinpocetine protects liver against ischemia-reperfusion injury[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2013, 91(12):1064-1070.
- [4] Campanholle G, Landgraf RG, Goncalves GM, et al. Lung inflammation is induced by renal ischemia and reperfusion injury as part of the systemic inflammatory syndrome[J].

- Inflamm Res, 2010, 59(10):861-869.
- [5] Zhu SH, Zhou LJ, Jiang H, et al. Protective effect of indomethacin in renal ischemia-reperfusion injury in mice[J]. J Zhejiang Univ Sci, 2014, 15(8):735-742.
- [6] 袁铭,石炳毅,钱叶勇.地奥司明对肾缺血/再灌注大鼠血清和肾组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 IL-10 水平的影响[J].中国病理生理杂志,2012,28(6):1066-1070.
- [7] Jeon KI, Xu X, Aizawa T, et al. Vinpocetine inhibits NF-kappa B-dependent inflammation via an IKK-dependent but PDE-independent mechanism[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(21):9795-9800.
- [8] Kim J, Seok YM, Jung KJ, et al. Reactive Oxygen species/oxidative stress contributes to progression of kidney fibrosis following transient ischemic injury in mice[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 297(2):461-470.
- [9] Gawel S, Wardas M, Niedworok E, et al. Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker[J]. Wiad Lek, 2004, 57(9/10):453-455.
- [10] Patyar S, Prakash A, Modi M, et al. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases[J]. Pharmacol Rep, 2011, 63(3):618-628.
- [11] Herrera-Mundo N, Sitges M. Vinpocetine and alpha-tocopherol prevent the increase in DA and oxidative stress induced by 3-NPA in striatum isolated nerve endings[J]. J Neurochem, 2013, 124(2):233-240.

(收稿日期:2014-11-12 修回日期:2015-01-29)