

· 临床研究 ·

同型半胱氨酸和胱抑素 C 预测糖尿病微血管病变的意义

张文礼, 马建华[△]

(南京医科大学附属南京市第一医院内分泌科 210006)

摘要:目的 探讨血浆同型半胱氨酸(Hcy)和胱抑素 C(Cys C)与糖尿病微血管并发症(DMAP)的关系,评价两者在预测 DMAP 中的意义。方法 将 160 例 2 型糖尿病患者分成糖尿病无并发症组、糖尿病视网膜病变组(DR 组)、糖尿病肾病组(DN 组)、糖尿病周围神经病变组(DPN 组)各 40 例,健康对照组 40 例。分别测定血浆 Hcy、Cys C 水平。结果 糖尿病患者不论有无并发症,其 Hcy、Cys C 水平均高于健康对照组,而合并糖尿病微血管病变患者的 Hcy、Cys C 水平又高于无微血管并发症者。结论 高 Hcy、Cys C 血症可预测糖尿病微血管病变。

关键词:半胱氨酸;糖尿病,2 型;胱抑素 C;微血管病变

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.29.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)29-2942-02

Significance of homocysteine and cystatin C in predicting diabetic microangiopathy

Zhang Wenli, Ma Jianhua[△]

(Department of Endocrinology, the First Hospital of Nanjing Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210006, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between plasma homocysteine(Hcy), cystatin C(Cys C) and diabetes microangiopathy, and to estimate the significance of them predicting diabetic microangiopathy(DMAP). **Methods** One hundred and sixty cases of type 2 diabetics were divided into four groups: no complications group, diabetic retinopathy (DR) group, diabetic nephropathy(DN) group, diabetic peripheral neuropathy(DPN) group. There are forty patients in each group. There are 40 normal controls equally. Hcy and Cys-C levels were detected respectively. **Results** The levels of Hcy and Cys C in diabetics no matter they have complications or not are higher than normal controls, and the levels of Hcy and Cys C in diabetics with DMAP are higher than those without DMAP. **Conclusion** High serum Hcy and Cys-s levels can predict DMAP.

Key words: cysteine; diabetes mellitus, Type 2; cystatin C; microangiopathy

同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸代谢的中间产物,是一种血管损伤性氨基酸,高同型半胱氨酸血症是糖尿病大血管病变的独立危险因素^[1]。胱抑素 C(Cys C)属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族的成员之一,是早期判断肾小球滤过功能损害的敏感指标,参与 Hcy 的代谢过程^[2]。目前有关 Hcy 和 Cys C 与糖尿病微血管病变关系的研究大都局限在糖尿病肾病(DN),而与同为糖尿病微血管病变的糖尿病视网膜病变(DR)、糖尿病周围神经病变(DPN)的研究少有报道。本研究通过检测 DR、DPN、DN 患者的 Hcy、Cys C 水平,分析两者的相关性,探讨 Hcy、Cys C 在预测 DMAP 中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 糖尿病组:全部病例均选择 2007 年 3 月至 2010 年 6 月本院门诊或住院的糖尿病患者,糖尿病诊断根据 2005 年 WHO 诊断和分型标准确诊。全组 160 例,年龄 30~75 岁。根据是否合并糖尿病微血管病变(DMAP)分成 4 组,每组各 40 例。糖尿病无并发症组:男 26 例,女 14 例,平均年龄 52.8 岁,平均病程 5.6 年。DR 组:男 19 例,女 21 例,平均年龄 53.1 岁,平均病程 8.7 年。DPN 组:男 17 例,女 23 例,平均年龄 55.2 岁,平均病程 9.1 年。DN 组:男 22 例,女 18 例,平均年龄 56.4 岁,平均病程 9.3 年。

健康对照组:40 例健康者均选择本院 2009 年糖尿病社区流行病学调查中口服葡萄糖耐量试验(OGTT)正常者。年龄、性别构成、体质量指数、吸烟情况均与糖尿病组相似。

所有入选患者均无冠心病、脑血管病、外周血管病变等大血管病变,近 3 个月内均未服用叶酸、维生素 B₁₂。

1.2 方法 所有受试者均测量体质量、身高、血压,计算体质

量指数(BMI)。清晨空腹采血,采用葡萄糖氧化酶法测定血糖、免疫凝集抑制法测定糖化血红蛋白(HbA_{1c})和免疫比浊法测定 Cys C,应用化学发光法检测 Hcy,分析及试剂盒均由美国 DPC 公司生产。

1.3 诊断标准 DR 组:眼底照相或造影有糖尿病视网膜病变。DPN 组:临床有肢体麻木、刺痛症状,神经电生理检查提示有神经源性损害,并排除颈椎病、腰椎间盘突出所致的肢体麻木。DN 组:尿清蛋白排泄率(UAER)大于或等于 20 mg/min。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.5 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两因素间的相关性采用 Pearson 相关分析,组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

糖尿病组与对照组相比,BMI 差异无统计学意义,空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})均高于对照组。糖尿病微血管病变组(DR、DPN、DN 组)与无微血管病变组(无并发症组)之间 FPG、HbA_{1c} 差异无统计学意义,但病程差异有统计学意义;糖尿病微血管病变各组之间病程、FPG、HbA_{1c} 差异无统计学意义。糖尿病无微血管病变组血浆 Hcy、Cys C 浓度明显高于健康对照组($P < 0.05$),而糖尿病微血管病变组血浆 Hcy、Cys C 浓度又明显高于糖尿病无微血管病变组($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示,血浆 Hcy 与 BMI、FPG、HbA_{1c}、Cys C、病程呈正相关,控制 BMI、FPG、HbA_{1c}、病程后,Cys C 仍然与 Hcy 有相关性。见表 1。

[△] 通讯作者, E-mail: majianhua@china.com.

表 1 各组临床和实验室资料的比较 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	BMI(kg/m ²)	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	病史(年)	Hcy(mmol/L)	Cys C(mg/L)
健康对照组	23.3±0.4	5.2±0.5	5.4±0.6	—	11.4±1.2	0.84±0.21
糖尿病无并发症组	23.2±0.7	7.2±1.9	7.4±2.1	5.6	14.7±4.3▲	1.35±0.54▲
DR 组	23.5±0.5	7.6±1.8	7.5±1.9	8.7	18.9±1.1△	3.16±0.29△
DN 组	23.4±0.6	7.9±2.1	7.6±1.7	9.3	19.2±1.7△	3.51±0.31△
DPN 组	23.5±0.5	7.8±1.7	7.9±1.6	9.1	19.0±1.9△	3.42±0.17△

▲: $P < 0.05$, △: $P < 0.01$, 与健康对照组比较; △: $P < 0.05$, 与无微血管并发症组比较。—: 表示无数据。

3 讨 论

Hcy 是含硫必需氨基酸——蛋氨酸在体内代谢的中间产物。正常血中 Hcy 浓度有赖于细胞内 Hcy 吸收和代谢的动态平衡, 任何导致其代谢所需酶或辅助因子缺陷以及代谢底物异常的因素均可以影响其浓度, 如叶酸、维生素 B₁₂、饮酒、吸烟、利尿剂等均会引起血浆 Hcy 升高。本研究在排除这些影响因素后显示, 糖尿病组不论有无并发症, 其 Hcy 水平均高于健康对照组。胰岛素抵抗或胰岛素缺陷可能是糖尿病患者 Hcy 代谢紊乱的重要原因。相关分析显示健康人胰岛素水平与血浆 Hcy 水平之间存在负相关^[3]。可能与血浆胰岛素水平升高, 蛋白质合成加强, Hcy 前体物质蛋氨酸和半胱氨酸结合加强, 从而加速 Hcy 从血浆中清除有关。Fonseca 等^[4]研究发现, 胰岛素敏感指数与血浆 Hcy 呈负相关, 认为胰岛素抵抗是影响 Hcy 水平的主要因素。

本研究还显示, 当糖尿病合并微血管病变时, 血浆 Hcy 显著升高, 与无微血管病变组相比差异有统计学意义, 说明两者具有相关性。国内亦有报道高 Hcy 血症与糖尿病微血管病变有关^[5]。

当血浆 Hcy 升高时, 影响髓鞘碱基蛋白和神经递质的功能及相关维生素的吸收, 易导致神经病变^[6]。也有人认为, 升高的 Hcy 对神经系统的作用是直接的细胞毒性作用^[7], 高 Hcy 也可以通过直接损害或通过氧化应激、一氧化氮途径损害微血管内皮细胞, 或减少微血管血流导致神经纤维缺血和损伤^[8]。陈福莲等^[9]研究表明, 当患者还处于无神经自觉症状, 仅有心电图参数异常, 如神经反射潜伏期延长、运动及感觉神经传导速度减慢, 即所谓的亚临床神经病变时, 患者的 Hcy 水平已有明显升高。这些均提示 Hcy 可作为神经病变的预测因子, 在糖尿病明确诊断后即可进行监测, 有利于及早防治或延缓神经病变的发生和发展。

Hcy 导致糖尿病肾病和视网膜病变的机制尚未明确, 推测可能是异常升高的 Hcy 进入血液循环后, 通过细胞内外的浓度梯度和载体, 被动或主动的转运到细胞内, 产生许多具有毒性作用的反应氧系列, 如过氧化氢、超氧化物阴离子、羟自由基等, 使微血管内皮细胞内的自由基清除系统(超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶)的水平下降, 产生大量自由基, 启动膜脂质过氧化反应, 破坏细胞膜的完整性, 导致微血管内皮细胞损伤和功能减退^[10]; 另外, 高 Hcy 还可诱导微血管平滑肌细胞增殖, 激活凝血因子, 促进血小板黏附和聚集, 加速微血管硬化和血栓形成^[11]。血浆 Hcy 水平升高可能通过以上这些环节使糖尿病患者视网膜和肾小球微血管内皮损伤、血栓形成、微循环障碍、组织缺氧, 从而启动和促进 DN 和 DR 的发生和发展。李宝琴等^[12]研究表明, 随着 DN 的进展, Hcy 水平逐渐升高。因此, 糖尿病患者早期检测 Hcy 对病情和预后的判断有重要意义。

Cys C 作为一种良好反应肾小球滤过率的内源性标志

物^[13], 其与大血管病变的相关性早已倍受关注, 多数学者认为高 Cys C 可引起炎症反应、升高 C 反应蛋白导致动脉粥样硬化的形成^[14]。同时, Cys C 作为一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 可抑制 Hcy 分解过程中的酶, 升高血浆 Hcy 浓度, 并与 Hcy、组织蛋白酶等相互作用, 在血管损伤过程中起重要作用^[15]。本研究也显示有微血管病变组 Cys C 水平与无微血管病变组和健康对照组差异均有统计学意义, 且 Hcy 与 Cys C 有密切相关性, 提示两者在微血管病变的发生过程中可能存在协同作用。但 Cys C 是否存在对微血管的特异性损害, 是否直接或通过 Hcy 间接对微血管内皮产生影响, 促使微血管病变的发生与发展, 尚需进一步研究。

参考文献:

- [1] Moghadasiam MH, Mcmanus BM, Frohlich JJ. Homocysteine and coronary artery disease[J]. Arch Intern Med, 1997, 157(20): 2299-2308.
- [2] 王超权, 徐耕, 程刚. 血清胱抑素 C 水平对缺血性心力衰竭患者近期预后的影响[J]. 中国循环杂志, 2009, 24(1): 28-31.
- [3] Baron H, Kidron M, Friedlander Y, et al. Plasma total homocysteine levels in subjects with hyperinsulinemia[J]. J Intern Med, 2000, 247(2): 287-294.
- [4] Fonseca VA, Fink LM, Kern PA. Insulin sensitivity and homocysteine concentrations in non-diabetic obese and normal weight subjects[J]. Atherosclerosis, 2003, 167(1): 105-109.
- [5] 郭清华, 陆菊明, 秦海红, 等. 2 型糖尿病微血管病变患者血浆同型半胱氨酸的变化及其机制的探讨[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10(1): 32-36.
- [6] 赵永飞, 蒋玉平. 钴胺代谢与钴胺 C 病[J]. 中国临床神经科学, 2004, 12(4): 401-405.
- [7] Maler JM, Seifert W, Huther G, et al. Homocysteine induces cell death of rat astrocytes in vitro[J]. Neurosci Lett J, 2003, 347(2): 85-88.
- [8] Jin L, Caldwell RB, Li-Masters T, et al. Homocysteine induces endothelial dysfunction via inhibition of arginine transport[J]. J Physiol Pharmacol, 2007, 58(2): 191-206.
- [9] 陈福莲, 王文汇, 陈森, 等. 血浆同型半胱氨酸和胱抑素 C 在糖尿病周围神经病变中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(1): 19-22.
- [10] 刘娜, 张书平, 曹治宸, 等. 高同型半胱氨酸血症对老年人血管疾病的影响[J]. 临床荟萃, 2003, 18(19): 1139-1141.
- [11] Scott CH, Sutton MS. Homocysteine: evidence for a causal relationship with cardiovascular disease[J]. Cardiology in Review, 1999, 7(2): 101-107. (下转第 2946 页)

病例可以导致死亡。据报道, PVP 手术骨水泥渗漏的发生率为 1%~6%, 大多数不产生严重临床后果。尽管如此, 为了防止骨水泥渗漏引起严重并发症, 作者的体会是, 开展 PVP 手术需要注意以下几点: (1) 严格把握适应证, 椎体后壁严重破坏者不宜行 PVP 术; (2) 为了避免穿刺针误入椎管或椎间孔, 必须在正位透视下穿刺, 针尖不超过椎弓根内缘, 侧位透视下, 不超过椎弓根下缘; (3) 经椎弓根穿刺不能反复进行, 尽量争取一次成功, 因为多个针道可增加骨水泥渗漏的危险性; (4) 充分掌握骨水泥的固化程度, 要等骨水泥呈牙膏样, 牵拉后出现黏稠丝状时再进行注射; (5) 推注骨水泥时一定要在侧位 C 臂 X 光机监视下操作, 若发现渗漏现象应立即停止注射; (6) 为了降低肺部栓塞的危险性, 一般不宜同时对 3 个以上的椎体一次性进行手术; (7) 术中监测血压, 注意观察患者有无呼吸困难, 如果患者出现呼吸困难, 则可能为骨水泥渗漏随静脉回流形成肺栓塞, 应立即进行抢救; (8) 术中、术后密切观察患者的下肢感觉和运动, 一旦出现骨水泥外渗压迫脊髓和神经, 则需要急诊开放手术减压, 以免发生严重的后果。

关于 PVP 手术止痛的机制, 至今尚未完全明了, 对 PVP 手术的止痛原理, 目前较为一致的看法是, 骨水泥使骨质疏松椎体内微骨折得到固定, 增加了椎体的稳定性; 此外, 骨水泥聚合反应放热与毒性作用破坏了椎体内的神经末梢, 改变了椎体内的微环境, 降低了疼痛的敏感性^[7-9]。还有一种观点是, 椎体内压增高是导致疼痛的一个可能原因的设想, PVP 术时穿刺针刺入椎体后, 使骨内压下降, 从而缓解了疼痛, 支持这一设想的证据是, 不少的临床研究证实, PVP 的止痛效果与 PMMA 的注射剂量不呈正相关, 一些椎体骨水泥推注量很少, 但疼痛缓解效果却相当好^[2], 本组的临床观察结果也支持这一设想, 但最终确认尚需进一步的临床试验证实。

为了防止骨水泥渗漏, 除了尽可能做到穿刺一次成功外, 骨水泥的推注时机也很关键, 本研究的体会是, 调配骨水泥后 4~4.5 min 时推注效果最好。从本组患者术后复查的 X 线片来看, 伤椎两侧进针者, 骨水泥弥散情况明显好于单侧进针者。尽管有报道, 老年骨质疏松性椎体压缩骨折患者腰背部疼痛的缓解与伤椎内注入的骨水泥量之间没有明显的相关性, 但本文认为, 如果患者的病情允许, 应尽可能采用两侧进针, 不仅有利于缓解患者的疼痛, 更有利于增强伤椎的力学稳定。

总之, PVP 是一种安全有效的微创脊柱外科手术方法, 具有创伤小、操作简单、疗效肯定、并发症少等优点, 具有理想的止痛效果, 可以减少卧床时间, 减轻患者的痛苦, 为患者重返工作岗位创造了条件, 为老年骨质疏松性椎体压缩骨折的治疗开辟了一条全新的途径。PVP 术后患者能够在短时间内缓解腰背疼痛症状, 恢复部分日常生活的能力, 而且具有住院时间短、花费少等优点, 值得临床广泛推广应用^[10-14]。

参考文献:

[1] Patel N. Percutaneous vertebroplasty: role in treatment of vertebral compression fractures [J]. *Phys Med Rehabil*

Clin N Am, 2010, 21(4): 869-876.

[2] Jay MZ, Michael K, Kunal P. Percutaneous Augmentation of Vertebral Compression Fractures [J]. *Semin Spine Surg*, 2011, 23(1): 40-44.

[3] Klazen CA, Lohle PN, de Vries J, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9746): 1085-1092.

[4] Grados F, Depriester C, Cayrolle G, et al. Long-term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty [J]. *SAS J*, 2009, 3(3): 118-122.

[5] Matthew JM, Scott LP, Wolinsky JP, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures: an evidenced-based review of the literature [J]. *Spine J*, 2009, 9(6): 501-508.

[6] Eeric T. Vertebroplasty and kyphoplasty: complications and their management [J]. *Semin Spine Surg*, 2008, 20(1): 53-66.

[7] Nieuwenhuijse MJ, van Erkel AR, Dijkstra PD. Percutaneous vertebroplasty in very severe osteoporotic vertebral compression fractures: feasible and beneficial [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2011, 22(7): 1017-1023.

[8] Bernard C, Patrick C, Laredo JD. Osteoporotic vertebral fractures: a role for vertebroplasty or kyphoplasty [J]. *Joint Bone Spine*, 2010, 77(5): 380-381.

[9] Anselmetti GC, Muto M, Guglielmi G, et al. Percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty [J]. *Radiol Clin North Am*, 2010, 48(3): 641-649.

[10] 张俊, 何清义, 熊敏, 等. 经皮椎体成形术与椎体后凸成形术治疗骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折的临床对照观察 [J]. *重庆医学*, 2009, 38(3): 311-314.

[11] 霍成存, 陈福美, 王银昌, 等. 骨质疏松性椎体压缩性骨折经皮椎体成形术与保守治疗对照临床研究 [J]. *当代医学*, 2009, 15(29): 587-589.

[12] 王文革, 李仕臣, 刘琦, 等. 经皮椎体成形术治疗老年骨质疏松性椎体压缩骨折的临床疗效观察 [J]. *中国当代医药*, 2010, 17(32): 26-28.

[13] 石红春, 孙晓龙, 杨远利. 经皮椎体成形术在创伤性椎体压缩骨折中的应用 [J]. *重庆医学*, 2011, 40(17): 1714-1717.

[14] 张伟学, 孙德隆, 李宇俊, 等. 经皮椎体成形术治疗老年性胸腰椎椎体压缩型骨折的临床研究 [J]. *中国医药导报*, 2008, 5(25): 46-47.

(收稿日期: 2011-04-05 修回日期: 2011-05-25)

(上接第 2943 页)

[12] 李宝琴, 周慧敏, 张征, 等. 2 型糖尿病尿微量清蛋白与血同型半胱氨酸和内皮素的含量变化及临床意义 [J]. *临床荟萃*, 2006, 21(18): 1354-1355.

[13] 沈清. 一种新的反映肾小球滤过功能的指标: cystatin C [J]. *国外医学泌尿系统分册*, 2002, 22(1): 6-9.

[14] Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and Cardiovascular Risk [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(12): 1932-1943.

[15] 陈治奎, 葛长江, 胡申江. 胱抑素 C 与心血管病的关系 [J]. *生理科学进展*, 2003, 34(3): 269-271.

(收稿日期: 2011-04-20 修回日期: 2011-05-19)