

## 2 型糖尿病伴眼底病变者同型半胱氨酸等水平与眼底病变程度有关

周国忠<sup>1</sup>, 斯徐伟<sup>2</sup>, 叶飞<sup>1</sup>, 倪铁钧<sup>1</sup>

(绍兴市人民医院 1. 分子医学中心, 2. 内分泌科, 浙江省绍兴市 312000)

[关键词] 内科学; 2 型糖尿病; 动脉粥样硬化; 同型半胱氨酸; 糖化血红蛋白

[摘要] 目的 探讨 2 型糖尿病并发眼底动脉改变者同型半胱氨酸、血脂、血糖和糖化血红蛋白的水平变化及与病变程度的关系。方法 检测 37 例 2 型糖尿病伴眼底动脉硬化者血同型半胱氨酸、血脂、空腹血糖和糖化血红蛋白, 并以 45 例健康者作对照。结果 2 型糖尿病并发眼底动脉硬化者血同型半胱氨酸、甘油三酯、总胆固醇、载脂蛋白 A、空腹血糖和糖化血红蛋白均比对照组升高 ( $P < 0.05$ )。结论 2 型糖尿病伴眼底动脉硬化者血清同型半胱氨酸等血液指标的水平与眼底病变程度有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The Levels of the Homocysteine and Some Index in the Type ② Diabetes with Eyeground Vascular Sclerosis Related to Degree of Eyeground Disease

ZHOU Guo-Zhong<sup>1</sup>, SI Xu-Wei<sup>2</sup>, YE Fei<sup>1</sup>, and NI Tie-Jun<sup>1</sup>

(1. Molecular Medicine Center, 2. Department of Endocrinology, Shaoxing Peoples' Hospital, Shaoxing 312000, China)

[KEY WORDS] Type ② Diabetes; Atherosclerosis; Homocysteic Acid; Glycosylated Hemoglobin

[ABSTRACT] **Aim** To discover the level and the relationship of the homocysteic acid (HCY), blood fat, fasting blood glucose (FBG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) in the type ② diabetes with eyeground vascular sclerosis. **Methods**

The HCY, blood fat, FBG and HbA1c were detected in the 37 type ② diabetes with eyeground vascular sclerosis, compared with those of 45 healthy cases. **Results** The HCY, triglyceride (TG), total cholesterol, apolipoprotein A, FBG and HbA1c were

more higher than those of healthy person ( $P < 0.05$  or  $0.01$ ). **Conclusion** The levels of the HCY, TG, FBG, HbA1c in the type ② diabetes with eyeground vascular sclerosis related to degree of eyeground vascular disease.

糖尿病 (diabetes, DM) 易并发大血管和微血管病变, 微血管病并发症已成为糖尿病患者心血管病早期预防的依据。由于眼底视网膜血管是人体唯一能直接观察的小血管, 我们通过观察眼底动脉硬化的糖尿病人, 检测同型半胱氨酸 (homocysteic acid, HCY)、血脂和空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 等<sup>[1]</sup> 指标, 分析其临床应用价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

对照组为健康志愿者 45 例, 男 24 例, 女 21 例; 年龄 18~65 岁, 平均 47.1 岁, 无心血管病史。37 例初诊糖尿病为 2003 年 6 月~2006 年 9 月在我院就治的住院及门诊患者, 男 20 例, 女 17 例; 年龄 32~76 岁, 平均 54.1 岁; 均符合糖尿病诊断标准<sup>[1]</sup>。

### 1.2 血标本制备

抽取空腹肘静脉血 8 mL, 其中 6 mL 放入洁净干燥试管内, 测定血清 HCY、血脂和 FBG, 2 mL 放入 EDTA-K<sub>2</sub> 试管内混匀以检测糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)。

### 1.3 血脂、空腹血糖、同型半胱氨酸和糖化血红蛋白测定

(1) 血脂测定: 甘油三酯 (triglyceride, TG, 以总甘油计算)、载脂蛋白 A (apolipoprotein A, ApoA) 和载脂蛋白 B 检测试剂由东欧生物化学试剂厂生产, 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 检测试剂由日本协和试剂厂提供, 严格按照试剂说明操作, 实验方法均以免疫透射比浊法, 在雅培 AEROSSET 全自动生物化学分析仪上测定, 测定前用标准液进行定标校正, 用双水平质控控制, 质控结果符合要求。(2) FBG 测定: 试剂由东欧生物化学试剂厂提供, 在雅培 AEROSSET 全自动生物化学分析仪

[收稿日期] 2007-04-23

[修回日期] 2007-10-02

[作者简介] 周国忠, 主管技师, 主要从事细胞免疫学的研究, E-mail 为 zhouguozhong@sohu.com。斯徐伟, 主任医师, 主要从事糖尿病合并心血管病的研究。叶飞, 主管技师, 主要从事细胞免疫学的研究。

上测定。(3)HCY 检测:试剂由雅培公司提供,仪器为 abbot AXSYM,测定前用标准液进行定标校正,雅培公司质控品随样检测,质控结果符合要求。(4)HbA1c 测定:用美国海伦娜公司 DS5 HbA1c 测定仪,硼酸微柱法测定。

#### 1.4 眼底检查及眼底动脉硬化诊断标准

在暗室中,用手持直接检眼镜于正常瞳孔(不散瞳)下进行眼底检查。眼底动脉分级以 Keith-wagen-er 法为基础,结合老年退行性动脉硬化分为:iv级为小动脉变细或管径粗细不均、反光带增宽,小动静脉交叉处虽无明显压迫症,但透过动脉管壁见不到后面的静脉血柱;Ⅴ级为动脉反光带增宽,呈铜丝样外观,2、3 级分支的动静脉交叉至少>2 处存在压迫症,动脉下方静脉被遮蔽、两端静脉呈笔尖样变细或呈“S”、“Z”字形移动;Ⅵ级为动脉呈银丝样外观及典型普遍的动静脉交叉压迫症,伴视网膜水肿、棉绒斑及片状出血。

#### 1.5 统计学方法

统计学处理使用 SPSS 11.5 for windows 软件分析,采用 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 2 型糖尿病并发眼底动脉硬化者与对照组的各项指标比较

2 型糖尿病并发眼底动脉硬化者 HCY、TC、TG、载脂蛋白 A、FBG 和 HbA1c 水平较对照组升高( $P <$

0.05 或 0.01);而 HDLC、LDLC 和载脂蛋白 B 水平两组之间差异无显著性( $P > 0.05$ ,表 1)。

表 1. 2 型糖尿病并发眼底动脉硬化者与对照组同型半胱氨酸、血脂、空腹血糖和糖化血红蛋白的水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

检测指标	糖尿病组 ( $n = 37$ )	对照组 ( $n = 45$ )
HCY( $\mu\text{mol/L}$ )	16.86 $\pm$ 2.44 <sup>b</sup>	7.32 $\pm$ 4.23
TC( $\text{mmol/L}$ )	5.90 $\pm$ 1.09 <sup>a</sup>	4.60 $\pm$ 0.83
TG( $\text{mmol/L}$ )	1.90 $\pm$ 0.91 <sup>b</sup>	1.10 $\pm$ 0.34
HDLC( $\text{mmol/L}$ )	1.43 $\pm$ 0.35	1.46 $\pm$ 0.12
LDLC( $\text{mmol/L}$ )	2.60 $\pm$ 0.70	2.48 $\pm$ 0.51
载脂蛋白 A( $\text{g/L}$ )	1.27 $\pm$ 0.27 <sup>a</sup>	1.13 $\pm$ 0.251
载脂蛋白 B( $\text{g/L}$ )	0.92 $\pm$ 0.23	0.87 $\pm$ 0.24
FBG( $\text{mmol/L}$ )	12.61 $\pm$ 0.33 <sup>b</sup>	4.90 $\pm$ 1.70
HbA1c(%)	10.29% $\pm$ 1.77% <sup>b</sup>	4.89% $\pm$ 0.73%

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

### 2.2 2 型糖尿病并发眼底动脉硬化者眼底动脉硬化分级与各项指标水平的关系

iv、Ⅴ和 Ⅵ级眼底动脉硬化者 HCY、TG、FBG 和 HbA1c 水平均较对照组升高( $P < 0.05$  或 0.01);iv 级眼底动脉硬化者 HDLC 水平较对照组升高( $P < 0.05$ )。Ⅴ级与 iv 级眼底动脉硬化者之间比较,各项指标差异无显著性( $P > 0.05$ );Ⅵ级与 iv 级之间比较,HCY、TG、FBG 和 HbA1c 水平差异有显著性( $P < 0.05$  或 0.01)。表明不同程度的糖尿病眼底动脉硬化者,HCY 等某些血液指标存在差异性(表 2)。

表 2. 2 型糖尿病眼底动脉硬化分级与各项指标水平的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

检测指标	对照组 ( $n = 45$ )	iv 级 ( $n = 10$ )	Ⅴ级 ( $n = 14$ )	Ⅵ级 ( $n = 13$ )
HCY ( $\mu\text{mol/L}$ )	7.32 $\pm$ 4.23	12.02 $\pm$ 3.53 <sup>a</sup>	13.04 $\pm$ 3.72 <sup>b</sup>	17.12 $\pm$ 4.87 <sup>bc</sup>
TC( $\text{mmol/L}$ )	4.6 $\pm$ 0.83	5.11 $\pm$ 1.37	5.19 $\pm$ 1.12	6.16 $\pm$ 1.31
TG( $\text{mmol/L}$ )	1.10 $\pm$ 0.34	1.65 $\pm$ 0.45 <sup>b</sup>	1.92 $\pm$ 0.74 <sup>a</sup>	2.30 $\pm$ 0.69 <sup>ac</sup>
HDLC( $\text{mmol/L}$ )	1.46 $\pm$ 0.12	1.56 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	1.41 $\pm$ 0.13	1.33 $\pm$ 0.23
LDLC( $\text{mmol/L}$ )	2.48 $\pm$ 0.51	2.24 $\pm$ 0.46	2.33 $\pm$ 0.58	2.83 $\pm$ 0.82
载脂蛋白 A( $\text{g/L}$ )	1.13 $\pm$ 0.251	1.23 $\pm$ 0.49	1.22 $\pm$ 0.42	1.29 $\pm$ 0.38
载脂蛋白 B( $\text{g/L}$ )	0.87 $\pm$ 0.236	0.88 $\pm$ 0.39	0.91 $\pm$ 0.34	1.06 $\pm$ 0.47
FBG( $\text{mmol/L}$ )	4.90 $\pm$ 1.70	10.28 $\pm$ 3.56 <sup>a</sup>	11.23 $\pm$ 3.67 <sup>a</sup>	14.82 $\pm$ 4.23 <sup>ac</sup>
HbA1c(%)	4.89% $\pm$ 0.73%	9.37% $\pm$ 1.63% <sup>a</sup>	9.48% $\pm$ 1.47% <sup>a</sup>	11.87% $\pm$ 0.94% <sup>bd</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较; c 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.01$ , 与 iv 级眼底动脉硬化者比较。

## 3 讨论

在糖尿病患者中,心血管疾病是导致其死亡的最主要并发症,而眼底动脉硬化是糖尿病的早期并发症之一。深入探讨糖尿病伴眼底动脉硬化者血清中 HCY、血脂和 FBG 浓度的变化,以加强其防治,减

少糖尿病并发大血管病变的危险因素意义重大。

同型半胱氨酸(HCY)是动脉硬化(arteriosclerosis, AS)的独立危险因素<sup>[2-4]</sup>。正常情况下,机体能维持体内含硫氨基酸的平衡。当机体代谢异常时,会出现高 HCY 血症,并导致代谢紊乱。其机理是通过产生超氧化物及过氧化物损伤血管内皮细胞,同时

刺激血管平滑肌的生长,最终阻塞血流通路<sup>[5]</sup>; HCY 还可改变凝血因子功能,增加血栓形成的倾向,同时其活化形式可增加血小板的粘附性<sup>[6]</sup>,并与载脂蛋白 B 形成致密的复合物易被血管壁巨噬细胞吞噬,引起血管壁脂肪堆积。通过上述机制 HCY 促进 AS 及血栓形成。本文中我们发现糖尿病伴眼底动脉改变者 HCY 较正常对照组明显升高( $P < 0.01$ );随着糖尿病眼底动脉硬化程度的改变,HCY 水平有一定变化。这表明糖尿病伴眼底动脉改变者,血管病变时,HCY 有显著改变。

2 型糖尿病病人血脂异常最常见表现为 TG 和小颗粒致密 LDL 升高及 HDLC 降低,而 TC 和 LDLC 浓度与非 2 型糖尿病者相似<sup>[7]</sup>。TG 升高、HDLC 降低及小颗粒致密 LDL 升高,称为“2 型糖尿病致粥样硬化脂相”<sup>[8]</sup>。导致高脂血症的主要原因是极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)及 TG 的产生和清除障碍。已有研究证实高 TG 促进脂蛋白氧化修饰,高 TG 血症患者及试验性高 TG 血症动物体内均存在明显的脂质过氧化损伤,包括血浆脂质过氧化物氧化修饰蛋白,如氧化型 LDL(oxidative low density lipoprotein, ox-LDL)、ox-VLDL 和 ox-HDL 含量增加<sup>[9]</sup>。有研究表明脂蛋白 a 水平的升高与动脉粥样硬化也有一定的关系。脂蛋白 a 是由载脂蛋白 A 和 LDLC 中载脂蛋白 B100 以二硫键连接而成,由于脂蛋白 a 与纤维蛋白溶解酶原结构高度同源,可抑制内源性纤维溶解功能,促使血栓形成、平滑肌增生,并且与血管内同类的胶原蛋白、粘蛋白结合形成动脉粥样硬化斑块,因此目前认为:脂蛋白 a 水平增高也是 AS 性疾病的独立危险因素之一<sup>[10]</sup>。本文发现,2 型糖尿病并发眼底动脉硬化者血脂、血糖检测中, TG、TC、载脂蛋白 A 和 FBG 比对照组升高,支持上述大部分观点。本文发现, iv 级眼底动脉硬化患者 HDLC 明显高于对照组,说明早期的 2 型糖尿病并发症患者有一定抗高血脂的功能; LDLC 水平与对照组差异无显著性,有待积累更多资料加以探讨。

在 2 型糖尿病或高血糖状态下,体内葡萄糖及果糖、葡萄糖-6 磷酸等物质与体内多种蛋白质发生非酶促糖基化反应,生成糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE), AGE 在内皮细胞下胶原蛋白和基底膜蛋白质上的沉积消耗了血管舒张因子一氧化氮(nitric oxide, NO),并使 NO 失活,平滑肌细胞的 NO 减少,从而引起 NO 依赖性血管内皮舒张障

碍。而且 AGE 可使血管通透性增加,基质蛋白合成增多,蛋白质和脂蛋白在血管基底膜的沉积加速,从而加快血管硬化。因此,2 型糖尿病病人长期处于高血糖状态下,可造成平滑肌细胞增殖、纤维化、血管壁增厚和僵硬等一系列病理变化。

糖化血红蛋白(HbA1c)是血中葡萄糖与红细胞的血红蛋白相结合的产物。HbA1c 的多少与血中葡萄糖的含量成正比,可间接反映血糖浓度的改变,同时 HbA1c 随血糖变化而变化,能反应糖尿病患者 2 个月以内的糖代谢状况。本研究中 FBG 和 HbA1c 含量在不同分级的糖尿病眼底动脉硬化患者明显高于对照组,表明 HbA1c 与 FBG 有同步变化趋势;提示 HbA1c 与糖尿病并发症尤其是血管病变关系密切,在糖尿病学上有重要临床参考价值。总的来说, AS 是糖尿病患者致死、致残的主要原因,2 型糖尿病与 AS 关系密切<sup>[10]</sup>,但其机制尚不十分清楚,从目前研究来看主要是由于患者体内 HCY、TG、FBG、TC 和载脂蛋白 A 等升高而影响血管内皮细胞功能、血管平滑肌功能及凝血功能而促进 AS 的形成<sup>[11]</sup>。随着糖尿病人群的增加,认识其机制对我们采取相应积极措施包括血管重建的治疗、减少死亡率和致残率具有重要意义。

#### [参考文献]

- [1] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12 (3): 156-158.
- [2] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for a vascular disease: the European concerted Action Project [J]. JAMA, 1997, 277 (22): 1 775-781.
- [3] 王真,郭静萱,王天成,赵一鸣,毛节明,陈小平,等. 同型半胱氨酸与冠状动脉病变关系的分析[J]. 中华内科杂志, 2000, 39 (7): 443-445.
- [4] 周国忠. 血浆同型半胱氨酸水平与脑梗死和脑溢血的关系[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18 (1): 65-67.
- [5] Guthikonda S, Haynes WC. Homocysteine as a novel risk factor for atherosclerosis [J]. Curr Opin Cardiol, 1999, 14 (4): 283-291.
- [6] Selhub J, D' Angelo A. Relationship between homocysteine and thrombotic disease [J]. Am J Med Sci, 1998, 316 (2): 129-141.
- [7] Hennig B, Toborek M, McClain CJ. High-energy diets, fatty acids and endothelial cell function implications for atherosclerosis [J]. J Am Coll Nutr, 2001, 20 (2): 97-105.
- [8] 赵家伟,李秀钧. 2 型糖尿病治疗目标与策略的认识[J]. 中国实用内科杂志, 2004, 24 (3): 133-135.
- [9] 孙霞,陈凯. 2 型糖尿病患者高同型半胱氨酸血症与颈动脉内膜一中层厚度关系[J]. 中国医师进修杂志, 2006, 29 (9): 36-39.
- [10] 李震花,葛志明. 糖尿病性动脉粥样硬化加速的机制[J]. 中国老年学杂志, 2006, 26 (4): 564-565.
- [11] 江渝,刘秉文,范萍. 内源性高甘油三酯血症患者体内存在氧化型 LDL、VLDL 及 HDL[J]. 中国动脉硬化杂志, 1997, 5 (2): 99-101.

(此文编辑 许雪梅)