

血清脂蛋白(a)和同型半胱氨酸(HCY)与2型糖尿病胰岛素抵抗的临床研究*

余安运,刘夏炎,宋煜,于佩方 (陕西省康复医院检验科,西安 710065)

摘要:目的 分析血清脂蛋白(a)[Lp(a)]和同型半胱氨酸(HCY)在2型糖尿病(T2DM)中的水平,探讨它们与胰岛素抵抗(IR)之间的关系。**方法** 选取2012年5月~2015年12月陕西省康复医院住院并确诊为T2DM的患者108例作为病例组,病例组按照有无肾病并发症分为单纯糖尿病(SDM)组48例和糖尿病肾病(DN)组60例。同期选择67例健康体检者作为正常对照组(NC组)。收集所有研究对象一般资料并采集他们的全血及血清标本,测定以下指标:糖化血红蛋白(HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、胱抑素C(CysC)、Lp(a)和HCY水平;对SDM组和DN组的研究者同时测定空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);比较各组间上述指标的差异以及分析Lp(a)和HCY与IR间的关系。**结果** ①三组间比较仅在体重上:NC组 60.1 ± 10.34 kg,SDM组 67.2 ± 11.38 kg和DN组 68.8 ± 1.35 kg,差异有统计学意义($F=0.457, P=0.035$)。②NC组、SDM组、DN组三组间比较,HbA1c($F=3.421, P=0.013$),LDL-C($F=2.963, P=0.041$),BUN($F=4.637, P=0.031$),SCr($F=2.369, P=0.024$),CysC($F=3.697, P=0.011$),Lp(a)($F=1.236, P=0.021$),HCY($F=4.317, P=0.027$),差异均有统计学意义。③SDM组FPG,FINS和HOMA-IR分别是 5.99 ± 0.94 mmol/L, 61.11 ± 28.46 pmol/L和 2.93 ± 1.97 。DN组FPG,FINS和HOMA-IR分别是 9.01 ± 2.23 mmol/L, 98.56 ± 62.14 pmol/L和 4.34 ± 2.74 。两组间比较FPG,FINS,HOMA-IR($t=0.47, 0.55, 0.69$,均 $P=0.024$),差异均有统计学意义。④Lp(a),HCY与HOMA-IR呈正相关,相关系数分别为 $r=0.761, 0.840$; $P=0.044, 0.021$ 。**结论** 血清Lp(a)和HCY水平在DN患者中表达增高,与IR有一定相关性,同时检测血清Lp(a)和HCY对DN的早期发现有重要意义。

关键词:脂蛋白(a);同型半胱氨酸;2型糖尿病;胰岛素抵抗

中图分类号:R587.1;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)03-065-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.03.018

Clinical Study of Serum Lipoprotein(a) and Homocysteine with Type 2 Diabetes Mellitus and Insulin Resistance

YU An-yun, LIU Xia-yan, SONG Yu, YU Pei-fang

(Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Kangfu Hospital, Xi'an 710065, China)

Abstract: **Objective** To analyze the levels of serum lipoprotein (a) [Lp(a)] and homocysteine (HCY) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients and to determine the relationship between them and diabetic insulin resistance. **Methods** A total of 108 patients with T2DM and 50 healthy volunteers (control group) were studied. T2DM group according to the presence of kidney disease complications could be divided into simple diabetes group (SDM) in 48 patients with diabetic nephropathy (DN) group of 60 cases. Collected patients general data and determined two groups of glycosylated hemoglobin (HbA1c), low density lipoprotein (LDL), urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), urinary inhibition C (CysC), Lp(a) and HCY levels; Compared differences between groups and how they related to T2DM kidney disease, and the relationship between insulin resistance. **Results** ① Compared between three groups only the weight (NC group 60.1 ± 10.34 kg, SDM group 67.2 ± 11.38 kg, DN group 68.8 ± 1.35 kg), the difference was statistically significant ($F=0.457, P=0.035$). ② compared between the three groups, the levels of HbA1c ($F=3.421, P=0.013$), LDL-C ($F=2.963, P=0.041$), BUN ($F=4.637, P=0.031$), SCr ($F=2.369, P=0.024$), CysC ($F=3.697, P=0.011$), Lp(a) ($F=1.236, P=0.021$), HCY ($F=4.317, P=0.027$) were increased significantly. ③ FPG, FINS and HOMA-IR in SDM group were 5.99 ± 0.94 mmol/L, 61.11 ± 28.46 pmol/L and 2.93 ± 1.97 respectively, FPG, FINS and HOMA-IR in DN group were 9.01 ± 2.23 mmol/L, 98.56 ± 62.14 pmol/L and 4.34 ± 2.74 respectively. Compared between the two groups, FPG ($t=0.47, P=0.017$), FINS ($t=0.55, P=0.039$), HOMA-IR ($t=0.69, P=0.024$) differences were statistical significance. ④ The Lp(a), HCY were significantly positive correlation with HOMA-IR ($r=0.761, P=0.044$; $r=0.840, P=0.021$). **Conclusion** Lp(a) and HCY levels in serum associated with diabetic nephropathy, and insulin resistance. And the detection of serum Lp(a) and HCY has important significance for early detection of diabetic nephropathy.

* 基金项目:陕西省科技攻关项目[批准号 2008K16-6(7)]。

作者简介:余安运(1962-),男,本科,副主任技师,主要从事生化及临床实验诊断的研究,E-mail:13991968072@163.com。

Keywords: lipoprotein (a); homocysteine; type 2 diabetes mellitus; insulin resistance

糖尿病肾病(DN)是糖尿病引起的最严重和危害性最大的一种慢性并发症,由糖尿病引起的微血管病变而导致的肾小球硬化,是本病的特点。该病是导致糖尿病患者致死、致残的主要原因。发病隐匿,早期缺乏明显的临床特征,等到尿中蛋白异常时已进入DN的中期或晚期,肾功能已经受损^[1]。有研究发现^[2],T2DM患者的同型半胱氨酸(HCY)和脂蛋白(a)水平明显高于正常人群。Umahara等^[3]的研究还认为高水平的脂蛋白(a)[LP(a)]与动脉粥样硬化有关。同时,国内外有文献表明DN前期存在不同程度的胰岛素抵抗(IR)及胰岛分泌功能障碍^[4]。但对DN患者血清Lp(a),HCY水平及与胰岛素抵抗的关系研究较少。本研究通过对T2DM(尤其糖尿病肾病)患者的胰岛素抵抗以及血清Lp(a),HCY,其他相关生化指标水平进行分析,以期为DN的早期干预治疗提供相关依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2012年5月~2015年12月在陕西省康复医院住院并确诊为T2DM的患者108例,男性59例,女性49例,平均年龄 56.58 ± 12.19 岁。入选患者均符合1999年WHO和中华医学会糖尿病分会对T2DM的诊断标准^[5]。剔除心、肺、肝、肾严重受损等急性并发症和手术及外伤情况;近期末使用过影响肾功能和血糖、血脂的药物。T2DM患者按照Mogensen等的分型标准^[6],根据24h尿ige蛋白排泄率(UAER)分为:①单纯糖尿病组(SDM组):UAER<30 mg/24 h,共48例,其中男性28例,女性20例,平均年龄 56.36 ± 9.54 岁。②糖尿病肾病组(DN组):UAER>30 mg/24 h共60例,其中男性32例,女性28例,平均年龄 57.24 ± 10.41 岁。另选取经过陕西省康复医院健康体检、与病例同时段的与实验组年龄相匹配的正常健康人群组(NC组)67例,其中男性36例,女性31例,平均年龄 50.46 ± 6.97 岁。各组间年龄、性别差异无统计学意义。

1.2 试剂与仪器 血清空腹血糖(FPG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、同型半胱氨酸(HCY)(循环酶法)、脂蛋白(a)(Lp(a))(免疫比浊法)、胱抑素C(CysC)(胶乳颗粒增强免疫透射比浊法)、24h尿清蛋白(24hTP)(免疫比浊法)等指标采用德国西门子ADVIA1800生化仪检测,试剂为西门子专用试剂。糖化血红蛋白(HbA1c)采用美国Bio-RAD公司D-10型糖化血红蛋白仪(离子交换高效液相色谱法)及配套试剂测定。空腹胰岛素(FINS)采用西

门子ADVIA1800全自动化学发光仪及配套试剂检测。

1.3 方法 所有受检者入院初测量身高、体重,询问高血压、冠心病等病史。空腹12h以上,清晨抽静脉血4ml注入有促凝剂的真空采血管,分离血清,8h内检测血清空腹血糖(FPG),LDL-C,BUN,SCr,HCY,Lp(a),CysC和FINS等指标;同时另抽2ml静脉血注入含有EDTA-K₂抗凝剂的真空采血管,混匀进行HbA1c测定。24hTP测定:所有患者清晨6时至次日清晨6时收集24h尿液,采用西门子ADVIA1800生化仪检测24hTP定量,并计算24hTP排泄率(UAER)。采用HOMA稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR=FINS×FPG/22.5)反映胰岛素敏感性。所有实验均在质控良好的情况下按说明书严格进行。

1.4 统计学分析 采用SPSS17.0软件进行数据统计。对符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间差异比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)。各指标间相关性分析采用Person分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间一般资料的比较 见表1。三组间比较,仅体重差异具有统计学意义($F = 0.457, P = 0.035$),其他均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 各组一般资料的比较

项 目	NC组(n=67)	SDM组(n=48)	DN组(n=60)
身高(cm)	169.3±7.71	166.2±11.03	168.6±9.81
体重(kg)	60.1±10.34	67.2±11.38	68.8±1.35
病程(年)	-	10.87±6.77	10.42±6.42
高血压史(%)	-	53.33	62.5
冠心病史(%)	-	11.90	13.33

2.2 三组间生化指标的比较 见表2。三组间方差分析比较显示,HbA1c,LDL-C,BUN,SCr,CysC,Lp(a)和HCY差异有统计学显著性意义($P < 0.05$)。其中两两组间比较,SDM组与NC组比较除LDL-C,SCr($P > 0.05$),其余指标差异均有统计学意义($P < 0.05$)。DN组与SPM组比较LDL-C,BUN,SCr,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 SDM组和DN组空腹血糖,胰岛素及胰岛素抵抗指数的比较 见表3。采用t检验比较SDM组与DN组两间FPG,FINS,HOMA-IR,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 各组生化指标的比较

项 目	NC组(n=67)	SDM组(n=48)	DN组(n=60)	F	P
HbA1c(%)	4.24±0.26	6.97±2.08	8.42±1.99	3.421	0.013
LDL-C(mmol/L)	2.35±1.1	2.88±0.87	3.91±1.18	2.963	0.041
BUN(mmol/L)	4.48±0.96	5.78±2.68	6.55±3.46	4.637	0.031
SCr(μmol/L)	58.68±9.18	61.58±25.12	65.15±40.41	2.369	0.024
CysC(mg/L)	0.76±0.15	0.97±0.18	2.98±0.24	3.697	0.011
ILp(a)(mg/L)	111.88±56.38	183.74±112.25	234.45±229.12	1.236	0.021
HCY(μmol/L)	9.96±4.63	16.67±4.93	23.74±6.77	4.317	0.027

表3 SDM组和DN组空腹血糖, 胰岛素及胰岛素抵抗指数的比较

项 目	SDM组(n=48)	DN组(n=60)	t	P
FPG(mmol/L)	5.99±0.94	9.01±2.23	0.47	0.017
FINS(pmol/L)	61.11±28.46	98.56±62.14	0.55	0.039
HOMA-IR	2.93±1.97	4.34±2.74	0.69	0.024

2.4 Lp(a), HCY 与 HOMA-IR 的 Person 相关分析 应用 Person 相关分析, 发现 Lp(a), HCY 与 HOMA-IR 均呈正相关, 相关系数分别为 $r=0.761$ ($P=0.044$), $r=0.840$ ($P=0.021$)。

3 讨论 糖尿病(DM)是当前威胁人类健康的重要疾病之一。T2DM 和肾病又常聚集发病, 伴有不同程度的胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[6], 因此研究 T2DM 并发肾病时的 IR 程度有助于揭示其疾病发生发展的规律。糖尿病的主要特征是高血糖, 长期的高血糖会导致糖和脂质的代谢异常, 由此产生的糖基化终末产物 (AGEs)、氧化应激反应、炎症反应和各种细胞因子^[7], 这些都是糖尿病微血管病变特别是糖尿病肾病(DN)的基础。

胰岛素抵抗(IR)是指单位浓度的胰岛素细胞效应减弱, 即组织对胰岛素的敏感性下降, 代偿性引起胰岛素 β 细胞分泌胰岛素增加, 其实质为胰岛素介导的细胞糖代谢能力的减低, 是 T2DN 的主要发病机制。HOMA-IR 是目前国内外认为的较理想的评价正常人群及糖尿病人群胰岛素敏感性的简易指标^[8]。

Lp(a)是由载脂蛋白(a)和载脂蛋白 B100 通过二硫键共价结合而成, 具有促进动脉粥样硬化和血栓形成的作用^[9]。在 T2DN 患者中, Lp(a)通过抑制纤维蛋白溶解酶原的活性, 干扰纤溶系统的功能, 造成微血管阻塞和循环障碍^[10], 形成微小血栓和新生血管, 导致组织缺血、缺氧^[11]。肾脏和视网膜有着丰富的微血管, 因此最容易受到损伤。同型半胱氨酸(HCY)是蛋氨酸代谢的中间产物, 它的生理作用是维持体内含硫氨基酸的平衡, 主要通过再甲基化和转硫途径代谢, 由肾脏排出。糖尿病微

血管病变及血管内皮损伤是 HCY 升高的可能机制之一^[12]。

本研究发现, Lp(a)和 HCY 在 T2DM 病例组中水平是升高的, 且 DN 组较 SDM 组升高更明显。此外, DN 组和 SDM 组中空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)以及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 即在出现 DN 时, HOMA-IR 明显升高, 即胰岛素敏感性开始下降, 出现 IR。相关性分析显示, Lp(a), HCY 与 HOMA-IR 存在正相关 ($r=0.761$ 和 0.840)。表明 Lp(a), HCY 水平与 IR 存在一定关联。

综上所述, 血清 Lp(a)和 HCY 与 DN 病变的发生、发展有一定关系, 可以作为 DN 病变的预测因子。因此定期同时检测血清 Lp(a), HCY, HOMA-IR 对 DN 早期发现, 有效干预治疗, 延缓糖尿病并发症有重要意义。

参考文献:

- [1] Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Clin Sci, 2013, 124(3/4):139-152.
- [2] 谢艳红, 匡金石, 李艾红. 2 型糖尿病患者血糖控制水平对血脂及脂蛋白的影响[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 20(1):92-94.
Xie YH, Kuang JS, Li AH. Effect of the serum lipid and apolipoprotein profiles on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2013, 20(1):92-94.
- [3] Umahara T, Uchiyama T, Yamada S, et al. Differential expression of oxidized/native lipoprotein(a) and plasminogen in human carotid and cerebral artery plaques [J]. Atherosclerosis, 2011, 215(2):392-398.
- [4] 陈 涛, 王中心, 黄丽华, 等. 初诊 2 型糖尿病合并高血压患者血清脂联素和改良稳态模型评估法计算的胰岛素抵抗指数的变化及相关性[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(5):452-456.
Chen T, Wang ZX, Huang LH, et al. The changes and relationship of serum adiponectin and homeostasis model assessment-2 of insulin resistance in newly-diagnosed type 2 diabetic patients accompanied with hypertension [J]. Chinese Journal of Hypertension,

- 2015,23(5):452-456.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 88(7): 26-89.
- Diabetes branch of the Chinese Medical Association. Chinese type 2 diabetes prevention and control guide (2013 Edition) [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2014, 88(7): 26-89.
- [6] 郑姜钦, 马 坤, 吕绍光. 2型糖尿病中医辨证与胰岛素抵抗的关系[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(8): 1318-1320.
- Zheng JQ, Ma K, Lü SG. Relationship between TCM syndrome differentiation and insulin resistance of type 2 diabetes [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2010, 25(8): 1318-1320.
- [7] 郭 玫, 李红梅, 刘 瑛. 对新诊断2型糖尿病患者合并脂代谢异常及非酒精性脂肪肝的探讨[J]. 中国糖尿病杂志 2013, 21(3): 229-231.
- Guo M, Li HM, Lui Y. Study on the newly T2DM patients with lipometabolism disturbance and fatty liver [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2013, 21(3): 229-231.
- [8] Toro R, Segura E, Nunez-Cortes JM, et al. Relationship between lipoprotein(a) and micro/macro complications in type 2 diabetes mellitus: a forgotten target [J]. Journal of Genetric Cardiology, 2015, 12(2): 93-99.
- [9] Zhang Y, Li S, Xu RX, et al. Systemic inflammatory markers are closely associated with atherogenic lipoprotein subfractions in patients undergoing coronary angiography [J]. Mediators Inflamm, 2015 (2015): 235742.
- [10] Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Ann Hepatol, 2009, 8(suppl 1): S4-S8.
- [11] Kaur S, Singh P, Indu V, et al. Fibrinogen, Lp(a), microalbuminuria and left ventricular mass index: cardiovascular disease risk factors in diabetes [J]. Indian J Clin Biochem, 2012, 27(1): 94-96.
- [12] 王 莹, 王 懿, 李卓成. 糖尿病肾病患者BNP, HCY和cTnI的变化与其发生心血管疾病的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(5): 555-559.
- Wang Y, Wang Y, Li ZC. The relationship between the changes of BNP, HCY and cTnI in patients with diabetic nephropathy and their cardiovascular diseases [J]. Internations Journal of Laboratory Medicine, 2011, 32(5): 555-559.

收稿日期: 2015-12-18

修回日期: 2016-03-14

(上接 64 页) 疫细胞分泌促炎细胞因子, 进一步激活 TLR4/MyD88 信号, 从而加重肾脏炎症的发生。接下来, 通过制备慢性肾功能衰竭的大鼠模型进一步验证, 发现肾功能不全的大鼠, 肾脏组织中 TLR4 和 MyD88 表达确有增高, 并且阻断大鼠 TLR4/MyD88 信号通路后发现, 血清中的尿素氮和肌酐明显降低。由此证明, TLR4/MyD88 蛋白在慢性肾功能衰竭的发展过程中起着重要作用, 加速了疾病的进展。

综合以上分析, 慢性肾功能衰竭患者高表达的 TLR4/MyD88 分子进一步加重了肾损伤, 此研究将为有效抑制组织损伤后的免疫病理过程奠定基础。

参考文献:

- [1] 周 颖, 张建荣. TLR4 信号转导途径在大鼠系膜增生性肾小球肾炎的作用机制探讨[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(6): 117-120.
- Zhou Y, Zhang JR. The significance of Toll-like receptor 4 signaling pathway during rat mesangial proliferative glomerulonephritis [J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2013, 7(6): 117-120.
- [2] 孙凤杰, 董文斌. TLR4/MyD88 信号通路肾脏疾病相关性的研究进展[J]. 泸州医学院学报, 2010, 33(1): 100-102.
- Sun FJ, Dong WB. The progression of correlation of TLR4/MyD88 signal pathway and kidney disease [J]. Journal of Luzhou Medical College, 2010, 33(1): 100-102.
- [3] 李 静, 王爱忠. Toll 样受体 4 信号通路与非感染性炎症疾病的关系[J]. 医学综述, 2014, 20(20): 3686-3688.
- Li J, Wang AZ. Relationship between Toll-like receptor 4 signaling path and non-infectious inflammation diseases [J]. Medical Recapitulate, 2014, 20(20): 3686-3688.
- [4] 余晓东, 邓显忠, 姜 果, 等. TLR4 和 NF- κ B p50 在肾缺血再灌注损伤中的表达及意义[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(5): 557-559.
- Yu XD, Deng XZ, Jiang G, et al. Expression of TLR4 and NF- κ Bp50 in renal ischemia-reperfusion injury and their significance [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2011, 36(5): 557-559.
- [5] 刘远智, 李卓成, 黄春秀, 等. 慢性肾功能不全与 B 型钠尿肽的相关性分析[J]. 海南医学, 2011, 22(1): 99-100.
- Liu YZ, Li ZC, Huang CX, et al. Correlation between chronic renal failure and BNP [J]. Hainan Medicine Journal, 2011, 22(1): 99-100.
- [6] Dear JW, Yasuda H, Hu X, et al. Sepsis-induced organ failure is mediated by different pathways in the kidney and liver: acute renal failure is dependent on MyD88 but not renal cell apoptosis [J]. Kidney Int, 2006, 69(5): 832-836.

收稿日期: 2015-08-16

修回日期: 2016-01-27