

血浆 8-异前列腺素 F_{2a} 和同型半胱氨酸在糖尿病患者中的变化

杨开初(武警广东边防总队医院内科,深圳 518029)

【摘要】 目的 探讨糖尿病患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)以及 8-异前列腺素 F_{2a}(8-iso-PGF_{2a})变化情况及其两者的相关性。**方法** 52 例 2 型糖尿病患者根据 24 h 尿蛋白排泄率检测结果分为单纯糖尿病组 30 例(DM 组)、糖尿病肾病组 22 例(DN 组),健康体检者 30 例为对照组(NC 组)。采用酶联免疫法测定血浆 Hcy 以及 8-iso-PGF_{2a} 水平, Pearson's 分析进行相关性分析。**结果** DN 组 8-iso-PGF_{2a}、Hcy 水平最高,与其他两组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson's 分析 8-iso-PGF_{2a} 与超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、Hcy、三酰甘油(TG)、体质指数(BMI)、纤维蛋白原(FIB)、血管内皮因子(vWF)、蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)呈正相关,与人抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)呈负相关。Hcy 与 hs-CRP、TG、vWF、FIB、PS 呈正相关,而与 ATⅢ呈负相关。**结论** 2 型糖尿病患者氧化应激水平的上升与患者病情进展具有密切的关系,因此对 2 型糖尿病患者积极控制血糖的同时尽早对其进行抗凝及抗氧化治疗,这有利于预防微血管并发症的发生。

【关键词】 糖尿病; 8-异前列腺素 F_{2a}; 同型半胱氨酸

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.01.026 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)01-0059-03

Changes of serum 8-iso-prostaglandin F_{2a} and homocysteine in diabetic patients YANG Kai-chu (Department of Internal Medicine, Shenzhen Hospital of Guangdong Armed Police Frontier Corps Shenzhen, Guangdong 518029, China)

【Abstract】 Objective To investigate the changes of plasma homocysteine(Hcy) and 8-iso-prostaglandin F_{2a}(8-iso-PGF_{2a}) and their correlation. **Methods** 52 cases of type 2 diabetes mellitus(T2DM) were divided into the simple diabetic group(DM group,30 cases) and the diabetic nephropathy group(DN group,22 cases) according to the results of the 24 h urinary protein excretion rate test, 30 subjects with healthy physical examination were taken as the control group(NC group). The levels of plasma Hcy and 8-iso-PGF_{2a} were measured by ELISA, and the Pearson's analysis was adopted to conduct the correlation analysis. **Results** The levels of 8-iso-PGF_{2a} and Hcy of the DN group were highest compared with the onther two groups($P < 0.05$). Pearson's analysis showed that 8-iso-PGF_{2a} was positively correlated with high-sensitivity C-reaction protein(hs-CRP), homocysteine(Hcy), triglyceride(TG), body mass index(BMI), fibrinogen(FIB), von willebrand factor(vWF), protein C(PC) and protein S(PS), and negatively correlated with ATⅢ. Hcy was positively correlated with hs-CRP, TG, vWF, FIB and PS, and negatively correlated with ATⅢ. **Conclusion** The rise of oxidative stress levels in the patients with T2MD is closely related with the disease progress, therefore, positive control of blood glucose and simultaneously conducting anticoagulation and anti-oxidation treatment as early as possible is conducive to prevent the occurrence of microvascular complications.

【Key words】 diabetes; plasma 8-iso prostaglandin F_{2a}; homocysteine

糖尿病肾病属于糖尿病微血管并发症之一,目前其发病机制还有待于进一步研究。相关研究指出,糖尿病肾病的发生与高血糖生化代谢异常以及氧化应激反应有密切的关系^[1],高血糖生化代谢异常可导致血管病变^[2]。8-异前列腺素 F_{2a}(8-iso-PGF_{2a})水平及同型半胱氨酸(Hcy)水平上升可导致血管内皮受损,从而导致糖尿病肾病的发生^[3]。为此本文将对两者在糖尿病肾病中的变化情况进行研究,并分析两者的相关性,旨在为糖尿病肾病的预防及诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2012 年 1 月至 2013 年 1 月收治的 52 例 2 型糖尿病患者为研究对象,患者均符合 WHO 于 1999 年对糖尿病的诊断标准。同时排除原发性、继发性肾病患者、尿路感染者、合并感染、血液疾病、自身免疫疾病以及肿瘤患

者。根据尿蛋白排泄率将 2 型糖尿病患者分为两组:单纯糖尿病组(DM 组)30 例,其中男 18 例,女 12 例,平均年龄(62.3±4.5)岁;糖尿病肾病组(DN 组)22 例,其中男 14 例,女 8 例,平均年龄(63.2±5.2)岁。同时选取同期健康体检者 30 例为对照组(NC 组):男 15 例,女 15 例,平均年龄为(58.6±3.2)岁。三组患者性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 所有受试者均于清晨空腹抽取静脉血液 3 mL,并采用全自动化分析仪测定患者血浆超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度,并采用酶联免疫法(ELISA)测定 Hcy、8-iso-PGF_{2a}、血管内皮因子(vWF)水平,试剂盒为酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(由上海生物科学技术有限公司提供)。纤维蛋白原(FIB)、蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)、人抗凝血酶

Ⅲ(AT Ⅲ)采用凝固法测定,检测仪器为美国 Sigma 凝血分析仪及相关配套试剂盒。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步的两两比较采用 LSD-*t* 法,相关性分析采用 Pearson's 分析,以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组基本资料分析 DN 组 8-iso-PGF2a、Hcy、hs-CRP、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FIB、PC、PS、ATⅢ水平明显高于 DM 组及 NC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 三组基本资料分析($\bar{x} \pm s$)

组别	BMI(kg/m ²)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	Hcy(μ mol/L)	hs-CRP(mg/L)
DN 组	29.36 ± 4.21*	8.25 ± 1.25*	4.85 ± 1.12*#	4.76 ± 0.58*#	2.58 ± 0.62*#	32.56 ± 8.21*#	4.35 ± 1.23*#
DM 组	24.31 ± 3.25	7.28 ± 1.02*	3.95 ± 1.32*	4.02 ± 1.11*	1.78 ± 0.39*	25.62 ± 8.12*	3.21 ± 1.21*
NC 组	23.98 ± 3.21	6.12 ± 0.74	2.18 ± 0.75	2.86 ± 0.52	1.28 ± 0.41	11.08 ± 3.21	1.38 ± 0.78
F	15.362	14.121	9.685	9.454	8.362	48.632	21.564
P	0.002	0.007	0.012	0.011	0.019	0.000	0.000

续表 1 三组基本资料分析($\bar{x} \pm s$)

组别	8-iso-PGF2a(pg/mL)	vWF(%)	FIB(g/L)	PC(%)	PS(%)	ATⅢ(%)
DN 组	552.23 ± 121.31*#	336.22 ± 41.21*#	5.03 ± 1.24*#	102.31 ± 25.62*	83.62 ± 20.52*	67.52 ± 7.82*#
DM 组	345.23 ± 112.32*	186.32 ± 65.23*	3.58 ± 1.21*	104.22 ± 21.21*	89.32 ± 15.62*	82.52 ± 11.23*
NC 组	278.52 ± 102.20	132.22 ± 75.62	2.65 ± 0.28	82.62 ± 13.52	65.87 ± 11.23	96.32 ± 8.65
F	51.321	25.630	24.772	12.632	15.632	32.221
P	0.000	0.000	0.000	0.007	0.001	0.000

注:与 NC 组相比,* $P < 0.05$;与 DM 组相比,# $P < 0.05$ 。

2.2 8-iso-PGF2a 与各指标相关性分析 8-iso-PGF2a 与 hs-CRP、Hcy、TG、BMI、FIB、vWF、PC、PS 呈正相关,与 AT Ⅲ呈负相关,见表 2。

表 2 8-iso-PGF2a 与各指标相关性分析

指标	r	P
BMI	0.325	0.002
TG	0.328	0.010
Hcy	0.398	0.001
hs-CRP	0.412	0.000
vWF	0.398	0.000
FIB	0.377	0.000
PC	0.402	0.000
PS	0.362	0.002
ATⅢ	-0.325	0.000

表 3 Hcy 与各指标相关性分析

指标	r	P
TG	0.341	0.000
hs-CRP	0.395	0.002
vWF	0.398	0.000
FIB	0.369	0.000
PS	0.338	0.000
ATⅢ	-0.379	0.000

2.3 Hcy 与各指标相关性分析 Hcy 与 hs-CRP、TG、vWF、FIB、PS 呈正相关,与 AT Ⅲ呈负相关,见表 3。

3 讨 论

Hsu 等^[4]研究指出,2 型糖尿病患者在长期高血糖的刺激下可导致血浆中 8-iso-PGF2a 水平上升,促使血管平滑肌生成,导致血管腔狭窄,进而引起糖尿病血管病变。8-iso-PGF2a 与前列腺 F2a 属同分异构现象,它可稳定地存在于尿液、血液、体液及组织细胞中,且不受外界因素影响,可作为体内脂质氧化应激程度的生物学指标。相关体外动物实验表明,8-iso-PGF2a 在糖尿病大鼠中的水平显著高于非糖尿病大鼠,且与微量蛋白排泄水平呈正相关^[5],从而表明 8-iso-PGF2a 水平可作为评价糖尿病微血管化程度的标记物。本研究中,DN 组 8-iso-PGF2a 水平显著高于 DM 组及 NC 组,而 DM 组高于 NC 组,从而提示糖尿病患者氧化应激反应在无微量清蛋白增加的时期中已经存在,且氧化应激反应随着糖尿病微血管病变程度的加深而变得显著,进而发展成为糖尿病肾病。

Hcy 是由细胞内甲硫氨酸经脱甲基作用产生的含硫氨基酸化合物,其可激活自由基,诱导过氧化氢产生,从而对血管内皮受损具有一定的预测价值。目前研究表明糖尿病肾病的发生及发展与 Hcy 具有密切的关系,同时 Hcy 是糖尿病大血管并发症及动脉粥样硬化的危险独立因子^[6-7]。乔丽丽等^[8]研究认为糖尿病肾病血浆 Hcy 水平显著高于单纯 2 型糖尿病以及健康人群。李君莲等^[9]认为血浆 Hcy 与糖尿病肾病有密切关系,且随着肾损害程度的加深,Hcy 代谢水平也随之增加,从而引起高 Hcy 血症发生。本研究结果显示,DN 组患者 Hcy 水平显著高于 DM 组及 NC 组,从而提示在糖尿病肾病发生损害之前血浆 Hcy 的水平就已经存在,并且随着患者病情的加

重呈上升趋势。同时 8-iso-PGF2a 与 Hcy 呈正相关,其原因可能与 Hcy 进入循环后可引起机体发生应激反应,导致血管内皮细胞受损,对肾脏血管造成损害,从而使得清蛋白渗漏增加。

本研究中糖尿病肾病患者 vWF 显著高于 DM 组及 NC 组,且与 8-iso-PGF2a 呈正相关,从而提示 vWF 可能通过激活血小板黏附效应参与糖尿病肾病发生及发展过程中。FIB 作用与 vWF 作用类似,当血液中 FIB 上升时可促使血小板聚集,形成血栓,并可引起肾微血管灌注不良,对肾脏造成损伤。PC、PS 属于蛋白 C 系统,对血液纤溶及凝固起到重要的平衡作用,ATⅢ是血浆中重要的抗凝血酶,其活性可作为机体抗凝血功能强弱的指标,与 PC、PS 共同反映机体凝血系统变化^[10]。本研究中,糖尿病肾病患者 ATⅢ活性水平低于单纯糖尿病及健康人群,其原因可能与微血管内存在血管损伤继而引起内皮细胞受损,导致 ATⅢ释放量减少有关。

综上所述,2 型糖尿病患者氧化应激水平的上升与患者病情进展具有密切的关系,因此对 2 型糖尿病患者积极控制血糖的同时尽早对其进行抗凝及抗氧化治疗,有利于预防微血管并发症的发生。

参考文献

[1] 戴桂丽. 糖尿病肾病抗炎治疗的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2011, 13(12): 1720-1722.
 [2] Molina M, Gonzalez R, Folgado J. Correlation between plasma concentrations of homocysteine and diabetic polyneuropathy evaluated with the Semmes-Weinstein monofilament test in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Med Clin (Barc), 2013, 1(17): 163-164.
 [3] 刘永华. 2 型糖尿病及其伴高尿酸血症患者血同型半胱氨

酸水平变化的意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(12): 1501-1502.

[4] Hsu CY, Huang CH, Chang WT. Cardioprotective effect of therapeutic hypothermia for postresuscitation myocardial dysfunction[J]. Shock, 2009, 2(2): 345-346.
 [5] Li Z, Zhang H, Dong X. Proteomic profile of primary isolated rat mesangial cells in high-glucose culture condition and decreased expression of PSMA6 in renal cortex of diabetic rats[J]. Biochem Cell Biol, 2010, 88(4): 396-397.
 [6] 韩素英, 依力夏提·依麻木, 田刚. 2 型糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(17): 2095-2096.
 [7] 杨惠聪, 吴阿阳, 林洁, 等. 血浆中 CRP、Hcy、LDL、HDL 含量与动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(20): 2433-2434.
 [8] 乔丽丽, 李冬娥. 血清同型半胱氨酸与 2 型糖尿病肾病的关系[J]. 中华全科医学, 2011, 6(2): 468-469.
 [9] 李君莲, 木合塔尔·麦合素提, 綦迎成. 联合检测血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 重庆医学, 2012, 41(7): 654-655.
 [10] Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X. Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study[J]. J Periodontol, 2012, 83(1): 3-10.

(收稿日期: 2013-06-09 修回日期: 2013-09-24)

(上接第 58 页)

量代谢障碍,最终诱发心肌梗死的发生。

为此,本研究观察了慢性肾衰竭患者发生心肌梗死的例数并检查了心功能相关指标。从结果中可以看出,高尿酸血症患者 ST 段抬高程度明显低于尿酸正常患者;发生心肌梗死的例数、左心室舒张末期直径、射血分数明显高于对照组。这就进一步证实了在慢性肾衰竭患者中,血尿酸水平的升高会诱发心肌梗死、破坏心肌收缩和舒张功能,直接影响疾病的预后。同时,本研究进一步观察了与心肌梗死发生密切相关的情绪因素,从结果可知高尿酸血症患者 HAMD 评分、HAMA 评分、VAS 评分均明显低于尿酸正常患者。这就说明血尿酸水平升高还会加重患者的负面情绪,不利于心肌梗死诱因的控制。

综上所述,慢性肾衰竭不同阶段血尿酸水平存在相关性,血尿酸水平的升高会诱发心肌梗死、破坏心肌收缩和舒张功能、加重负面情绪,直接影响疾病的预后。

参考文献

[1] 赵旭东, 崔爱东. 别嘌醇对慢性肾功能衰竭合并高尿酸血症的干预效果分析[J]. 徐州医学院学报, 2012, 32(1): 48-50.
 [2] 熊富权. 急性心肌梗死与血尿酸水平关系研究[J]. 泸州医学院院报, 2011, 34(2): 145-149.
 [3] 张志辉, 周胜华, 祈述善. 氧化应激炎症与冠心病患者冠

状动脉斑块的关系[J]. 中南大学学报: 医学版, 2006, 31(4): 556.

[4] 林茵, 袁丽萍, 郭佳华. 慢性肾功能衰竭合并急性心肌梗死 27 例分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(6): 23-26.
 [5] 赵琪彦, 王莉, 王培昌. 脑梗死与心肌梗死患者血脂、尿酸、纤维蛋白原和血小板参数的变化及其意义[J]. 首都医科大学学报, 2010, 31(1): 75-78.
 [6] 李超, 胡大一, 杨进刚. 肾功能对急性心肌梗死患者院内预后的影响[J]. 中国医药导刊, 2008, 10(9): 1312-1313.
 [7] 张宏, 罗平, 高海, 等. 急性冠状动脉综合征与尿酸的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(3): 265-267.
 [8] 孙波. 血尿酸、超敏 C-反应蛋白与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(17): 97-98.
 [9] 袁帅, 刘福颂. 血尿酸与老年女性冠状动脉病变的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(9): 1133-1135.
 [10] 贺红, 王利青, 王彩霞. ST 段抬高型心肌梗死患者择期 PCI 术后左心功能及血尿酸水平的研究[J]. 疑难病杂志, 2011, 10(8): 572-576.

(收稿日期: 2013-06-06 修回日期: 2013-08-28)