

社区高同型半胱氨酸糖尿病患者叶酸干预与尿微量清蛋白相关性研究*

陈凤仪¹, 管高峰¹, 陈武农¹, 黄娟娟² (1. 广东省东莞市茶山医院 523382; 2. 广东医学院, 广东东莞 523803)

【摘要】 目的 观察叶酸对社区高同型半胱氨酸(Hcy)糖尿病患者尿微量清蛋白的影响,进而对社区糖尿病患者早期肾损害进行有效干预。方法 选取 303 例社区糖尿病患者,均隶属于东莞市茶山镇社区,先对选取的 303 例患者普查血浆同型半胱氨酸水平。排除正常血浆同型半胱氨酸水平的患者,剩下 252 例高同型半胱氨酸水平的社区糖尿病患者进行尿微量清蛋白(UmAlB)检测,再将 UmAlB 正常者剔除,最终 216 例纳入研究对象。予以口服叶酸治疗,5 mg/次,1 次/天,观察期限 8 个月,第 4 个月及第 8 个月时分别检测 UmAlB 水平,前后对比进行统计分析。结果 研究对象血浆同型半胱氨酸水平为(23.78±1.62)μmol/L,UmAlB 水平为(46.35±4.96)mg/L,对二者行 Spearman 相关性分析,得出 $r_s=0.215, P=0.001$ (双侧);叶酸干预前后结果对比提示 Hcy 及 mAlB 水平均有不同程度下降($P<0.05$)。结论 社区糖尿病患者总体 Hcy 水平显著升高,且在高 Hcy 糖尿病患者中 UmAlB 亦明显升高,相关性分析提示二者存在正相关性,叶酸干预前后比较分析提示,叶酸可能通过降低 Hcy,从而对糖尿病肾病 UmAlB 具有一定的治疗作用。

【关键词】 糖尿病患者; 同型半胱氨酸; 叶酸; 尿微量清蛋白; 相关性研究

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.16.027 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)16-2256-02

糖尿病(DM)是一组由于胰岛素分泌缺陷和(或)胰岛素作用障碍所致的以高血糖为特征的代谢性疾病,而糖尿病最为严重的微血管并发症之一就是糖尿病肾病(DN),早期诊断并治疗 DN 对提高 DM 患者生活质量具有重要意义。Fanapour 等^[1]研究发现,高同型半胱氨酸(Hcy)血症是糖尿病血管并发症独立的相关因素,与 DN 的发生发展存在一定关系。临床上尿微量蛋白(UmAlb)检测在肾损伤可逆期发出警告,是诊断糖尿病早期肾损害的重要指标^[2]。既往研究表明血清 Hcy 与叶酸水平呈负相关性^[3]。国外补充饮食中叶酸可作为降低血清 Hcy、预防动脉硬化的一种手段^[4]。本研究拟对社区糖尿病患者中并发高 Hcy 血症的人群给予叶酸干预,并分别在用药后的 4 个月及 8 个月检测血浆 Hcy 和 UmAlb 水平的改变,观察叶酸对血浆 Hcy 及 UmAlb 的影响,为 DN 的早期防治提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 303 例社区糖尿病患者,均隶属于东莞市茶山镇社区,诊断标准为:空腹血糖(FBG)大于 7.0 mmol/L 和(或)餐后 2 h 血糖(2 hBG)大于 11.1 mmol/L。条件满足 2005 年中华医学会糖尿病学分会的诊断原则^[5]。男 142 例,女 161 例,年龄 35~80 岁,平均(64.52±1.20)岁。对于出现下列情况的予以排除:(1)已经出现严重的肾病;(2)有慢性心衰发作;(3)已发生脑卒中。

1.2 方法 先对选取的 303 例患者进行普查血浆同型半胱氨酸水平,排除正常血浆同型半胱氨酸水平的患者,再对剩下的 252 例高同型半胱氨酸水平的社区糖尿病患者进行 UmAlB 检测;属于 UmAlB 阴性者再次剔除,最终 216 例纳入研究对象,进行口服叶酸治疗,5 mg/次,1 次/d,观察期限 8 个月,第 4 个月及第 8 个月时分别检测 UmAlB 水平,前后对比进行统计分析。

1.3 统计学方法 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,运用 SPSS18.0 软件进行计量资料配对 *t* 检验,对多因素运用 Logistic 模型进行回归分析。检验水准设定为 0.05,当 $P<0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 社区糖尿病患者 Hcy 水平及高 Hcy 患者 UmAlB 水平见表 1。

表 1 社区糖尿病患者同型半胱氨酸及尿微量清蛋白水平($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	Hcy(μmol/L)	UmAlB(mg/L)
总体患者	303	20.76±1.43	—
排查对象	252	22.50±1.50	44.70±5.62
研究对象	216	23.78±1.62	46.35±4.96

注:—表示无数据。

2.2 对社区高 Hcy 糖尿病患者进行 Hcy 水平与 UmAlb 水平之间的 Spearman 相关性分析,得出相关系数 $r_s=0.215, P=0.001$ (双侧),样本容量 $n=216$,因此认为二者之间存在显著正相关性,暨 Hcy 水平的糖尿病患者 UmAlB 水平亦高。

2.3 叶酸干预前后血浆 Hcy 水平及 UmAlB 水平的比较,见表 2。

表 2 叶酸干预前后血浆 Hcy 水平及 UmAlB 水平的比较($n=216, \bar{x} \pm s$)

项目	Hcy(μmol/L)	UmAlb(mg/L)
叶酸干预前	23.78±1.62	46.35±4.96
叶酸干预 4 个月后	15.56±1.38	25.64±4.36
叶酸干预 8 个月后	9.86±1.27	14.86±5.71
<i>P</i>	0.001	0.001

注:叶酸干预前后 Hcy 水平及 UmAlB 水平对比, $P<0.05$ 。

3 讨论

DN 是糖尿病引起的危害性最大的一种慢性并发症,临床上多见,早期由于没有特异的症状而易被忽视,其特点为糖尿病引起的微血管病变最终导致肾小球的硬化,临床表现为肾衰竭。尿微量蛋白的出现是糖尿病早期肾损害的敏感指标,也是

* 基金项目:广东省东莞市科技局立项课题(201110515000505)。

临床早期发现糖尿病肾病需要观测的指标,临床常用的尿微量蛋白检测是 UmAlb。清蛋白(Alb)是可通过肾小球滤过膜的一种最小蛋白质,正常情况下由于存在肾小球滤过膜的电荷选择屏障,尿中含量极微或难以检出。而当肾小球滤过膜的电荷选择屏障受到损害,Alb 的滤过量大于肾小管重吸收时,尿中 Alb 水平升高,因此,UmAlb 可作为临床上肾小球滤过膜受损的重要标志。

Hcy 被确定为心脑血管疾病的独立危险因素已得到了广泛的认同。Hcy 作为一种致病物质,可能在 DN 的病理进展中扮演了重要的角色。既往有多项的研究表明,糖尿病与同型半胱氨酸之间存在着不同程度相互作用关系,并证实 DM 患者中血浆 Hcy 水平显著高于对照组^[6-7]。有研究认为,高 Hcy 血症与糖尿病微血管并发症有关,随着 DN 病情的不断恶化,Hcy 含量逐渐增高^[8]。本研究已经证实了 DN 患者中 Hcy 水平明显升高。高 Hcy 如何参与 DN 的微血管病变,目前机制尚未完全阐述清楚,可能存在如下的几个因素^[9]:(1)氧化应激反应;(2)内皮细胞的损伤;(3)炎性反应;(4)甲基化反应。因此,在 DN 中,高 Hcy 水平增加了血管病变发生的危险性。糖尿病患者并发 DN 时,肾功能的损害影响了 Hcy 的代谢,从而引起高 Hcy 血症。另外,高 Hcy 又能促进糖尿病患者 UmAlb 的进展^[10]。可以预见,通过积极防治高 Hcy 血症,可以延缓 DN 的进展。

叶酸是机体细胞生长所需的必需物质,而叶酸在还原酶等物质作用下合成四氢叶酸类辅酶,参与体内核酸和氨基酸的合成。同时叶酸也可参与蛋氨酸循环,生成蛋氨酸用于细胞甲基化反应及蛋白质合成。由此可见,补充外源性叶酸可促进体内同型半胱氨酸的甲基化,从而降低血浆 Hcy 水平。

综上所述,糖尿病早期肾病与 Hcy 水平之间有着密切的关系,本研究最初选取东莞市茶山镇社区范围内 303 例糖尿病患者,经过 Hcy 及 UmAlb 筛查,排除血浆 Hcy 正常和 UmAlb 阴性的患者,最终 216 例出现糖尿病早期肾损害患者纳入研究。结果表明,运用叶酸对早期糖尿病肾病患者进行治疗,能有效的降低 Hcy 水平,同时降低 UmAlb 水平,具有良好的效果。加上叶酸价格便宜,容易在社区得到普遍应用,值得推广。

另外本研究还存在一定的局限性:首先,样本选取来源于单一社区,属于单中心样本分析,其意义尚需大样本予以证实。

其次,本研究的结果分析单纯从实验室指标进行推断,叶酸干预对 UmAlb 的影响作用有待进一步临床验证。最后,叶酸干预的剂量、远期效果及停药后有无反复尚需继续深入探讨。

参考文献

- [1] Fanapour PC, Yug B, Kochar M S. Hyperhomocysteinemia: an additional cardiovascular risk factor [J]. WMJ, 1998, 98(1): 51-54.
- [2] 黎莉. 尿微量蛋白检测的临床应用及意义[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(9): 93.
- [3] 智喜梅, 梁奕铨, 肖亦斌, 等. 同型半胱氨酸与 2 型糖尿病并发早期肾病的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10(1): 18-21.
- [4] 陆宏红, 李明珍, 华江. 高同型半胱氨酸血症与 2 型糖尿病慢性并发症的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(5): 357-360.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 空腹血糖受损下限诊断切割点的建议[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(28): 1947-1950.
- [6] 陈惠, 涂文军, 王屹, 等. 2 型糖尿病患者血清同型半胱氨酸水平分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(19): 2394-2395.
- [7] 林明相, 赵玲敏. 3 项指标联合检测在 2 型糖尿病早期肾损害的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(18): 2315-2317.
- [8] Ozemen B, Ozemen D, Turgan N, et al. Association between homocysteinemia and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Ann Clin Lab Sci, 2002, 32(2): 279-286.
- [9] 关悦. 同型半胱氨酸与糖尿病肾病的相关性研究[J]. 医学研究生学报, 2011, 2(5): 547-549.
- [10] Errakonda PR, Paladugu R, Bitla AR, et al. Effect of a single Hemodialysis session on endothelial dysfunction [J]. T Nephrol, 2011, 24(1): 83-90.

(收稿日期: 2014-02-04 修回日期: 2014-05-19)

(上接第 2255 页)

with peginterferon alfa-2a [J]. J Hepatol, 2012, 56(5): 1006-1011.

- [2] Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011—a core group report [J]. J Hepatol, 2011, 55(5): 1121-1131.
- [3] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009 [J]. Hepatology, 2009, 50(3): 661-662.
- [4] 中华医学会肝病学会. 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. 中华传染病杂志, 2005, 23(6): 421-431.
- [5] 吴文清, 黄志基. 罗氏电化学发光检测系统乙型肝炎表面抗原定量检测方法学评价及性能验证 [J]. 检验医学与临床, 2013, 10(11): 1407-1408.
- [6] Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Janssen HL. Hepatitis B surface antigen monitoring and management of chronic hepatitis B [J]. J Viral Hepat, 2011, 18(7): 449-457.

- [7] Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: a review [J]. Hepatology, 2011, 53(6): 2121-2129.
- [8] Brunetto MR. A new role for an old marker, HBsAg [J]. J Hepatol, 2010, 52(4): 475-477.
- [9] 杨秀清, 高蕾, 彭颖, 等. 乙型肝炎患者 HBV DNA 定量与血清标志物的关系分析 [J]. 检验医学与临床, 2009, 6(16): 1332-1333, 1335.
- [10] Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers [J]. Gastroenterology, 2010, 139(2): 483-490.
- [11] Chan HL, Wong VW, Chim AM, et al. Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 32(11/12): 1323-1331.

(收稿日期: 2013-10-29 修回日期: 2014-01-04)