

2 型糖尿病肾病与血 Hcy 相关性及叶酸干预效果

陈江平, 刘秀娟

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病肾病与血同型半胱氨酸的关系及叶酸对上述两者的作用。方法 选取 2009~2011 年符合 2 型糖尿病诊断的门诊、住院患者连续入选为研究对象, 收集有效病例 60 例, 并按糖尿病肾病严重程度分组, 同时收集体检对照组资料 20 例, 分别测定血同型半胱氨酸等指标, 以判断糖尿病肾病与同型半胱氨酸的关系; 监测叶酸治疗前后血同型半胱氨酸、肾功能的变化, 明确叶酸对上述两者的影响作用。结果 2 型糖尿病各组病人血同型半胱氨酸显著高于体检对照组, 糖尿病肾病组血同型半胱氨酸显著高于糖尿病尿蛋白正常组 ($P<0.05$); 叶酸治疗后 T₂DM 各组血同型半胱氨酸、血肌酐显著下降 ($P<0.05$)。结论 高同型半胱氨酸与 2 型糖尿病肾病有关, 其机制可能是通过血管内皮损伤所致, 补充外源性叶酸在一定的程度上降低血同型半胱氨酸水平、改善肾功能。

关键词: 糖尿病肾病; 同型半胱氨酸; 肾功能; 叶酸; 尿蛋白排泄率

中图分类号: R587.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-9727(2012)2-210-03

Relationship between homocysteine and diabetic nephropathy and the effect of folic acid on them. CHEN Jiang-ping (Department of Endocrinology, Jiangmen Municipal Central Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Jiangmen 529030, Guangdong, P. R. China)

Abstract Objective To investigate the relationship between homocysteine and diabetic nephropathy; The effect of folic acid treatment of the patients. Methods All T2DM patients in department of endocrinology of Jiangmen central hospital were consecutively recruited from 2009 to 2011. A total of 60 T2DM and 20 healthy controls were included. Homocysteine and other index were examined before and after folic acid treatment to investigate the relationship between homocysteine and diabetic nephropathy. Results The homocysteine in all T2DM was significantly higher than that of controls ($P<0.05$); The homocysteine in DN was significantly higher than that of T2DM without renal function abnormality ($P<0.05$); After folic acid treatment, The homocysteine and serum creatinine in all T2DM were significantly lower than before ($P<0.05$). Conclusion ① Hyperhomocysteinemia is related to the diabetic nephropathy and endothelial dysfunction may be involved in its pathogenesis. ② Folic acid treatment may be lower homocysteine and reduce its damage to the renal function of T2DM.

Key words: Diabetic nephropathy; Homocysteine; Renal function; Folic acid; Urine albumin excretion

糖尿病(DM)是严重危害健康和生活的慢性代谢性疾病, 其危害主要在于其并发症。约 20% 2 型糖尿病(T₂DM)病人累积发生肾病, 在死因中列在心、脑血管动脉粥样硬化疾病之后。糖尿病肾病(DN)的病因与遗传因素、环境因素等有关, 其中高血糖、高血压、脂代谢紊乱、蛋白摄入等因素的研究较多, 目前治疗方面主要是针对上述因素。近年的研究表明, 血同型半胱氨酸水平(Hcy)可能对 DN 的发生发展产生一定的影响, 叶酸对 Hcy、DN 可能有影响。为进一步了解 DN 和血 Hcy 的关系及叶酸对 Hcy、DN 的作用影响, 我们观察了 80 例研究对象的临床特征, 现报告如下。

1 材料与方法

1.1 资料 本组病例为江门市中心医院内分泌科 2009~2011 年门诊、住院的 T₂DM 病人, 符合条件的病人连续入选。糖尿病诊断采用 WHO1999 年诊断标准。共收集有效病例 60 例, 另外收集健康体检组 20 例。

个人资料采集包括一般情况、糖尿病病史、家族史、既往史、有无糖尿病慢性并发症、病程等。人体测量包括身高、体重、腰围、血压等。生化指标测定包括空腹血糖、甘油三酯(TG)、24hUAER、血 Hcy 等。

1.2 方法 T₂DM 病人均为近 2 月内未服用叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆、利尿剂、卡马西平等药物的病人, 排除合并贫血及影响叶酸代谢的疾病、慢性充血性心力衰竭、泌尿系统感染性疾病、DN 以外的其他肾脏疾病, 排除白血病、银屑病、甲状腺功能减退等可能影响血 Hcy 的疾病。T₂DM 病人根据 UAER 分为 3 组: ①尿蛋白正常组(UAER<30mg/24h)20 例; ②早期 DN 组(UAER30~300mg/24h)20 例; ③临床 DN 组(DNIV 期)20 例。T₂DM 各组病人均以胰岛素降糖治疗, 治疗前、后血糖控制理想。叶酸治疗前, 使用真空采集管晨空腹血检测肾功、血 Hcy、叶酸等指标。标本采集后, T₂DM 病人每天均予叶酸 5mg, 作用 24 周, 然后复查上

基金项目 江门市科研课题项目 No 江科[2011]89 号 91

作者单位 江门市中心医院(中山大学附属江门医院) 广东 江门 529030

作者简介 陈江平(1976~), 男, 内分泌科副主任医师, 研究方向 糖尿病的诊治。

述指标。

1.3 指标测定方法 Hcy 采用直接化学发光技术进行竞争性免疫测定(西门子化学发光仪),试剂盒为美国 Siemens Medical Solution Diagnostics 生产;叶酸测定使用 Coulter Access 化学发光仪检测;血脂、血糖、尿蛋白定量、BUN、Scr 采用 1997、2002 年日立 7170 和 7170A 全自动生化分析仪测定。

1.4 统计学方法 使用 SPSS10.0 进行统计分析,连

续性变量(平均年龄、病程、BMI、血压、血脂、血糖、BUN、Scr、Hcy、叶酸水平)用 $\bar{x} \pm s$ 表示其分布特征,两均数间的比较用 Wilcoxon(Mann-Whitney)秩和检验,T₂DM 组与体检对照组性别比例比较用方差分析 F 检验。

2 结果

2.1 一般状况 见表 1。

2.2 ①治疗前各组对象血 Hcy、叶酸比较:T₂DM 各组

表 1 各组研究对象的基本临床特征

Table 1 Clinical profiles of the subjects in each group

对象 Group	例数 (男/女) No.male/female	平均年龄(岁) Average age (Year)	平均病程(年) Duration of illness(Year)	体重指数 BMI (kg/m ²)Body weight index	收缩压 SBP (mmHg)Sistolic pressurer	舒张压 Dbp (mmHg) Diastolic pressure	总胆固醇 TC(mmol/L) Total chlesterol	甘油三脂 TG(mmol/L) Triglycide	空腹血糖 (mmol/L) Fast bllod sugar
T ₂ DM 尿蛋白正常组 Normal protein	20(9/11)	55.03± 9.84	5.63± 1.36	22.10± 3.29	131± 14	75± 7	4.41± 0.78	1.82± 0.91	6.53± 1.24
T ₂ DM 早期肾病组 Early nephropathy	20(10/10)	58.35± 9.93	7.00± 1.95	22.08± 3.44	137± 19	81± 9	4.54± 0.88	1.80± 0.98	6.70± 1.28
T ₂ DM 临床肾病组 Clinical nephropathy	20(8/12)	59.47± 10.14	6.18± 1.57	22.59± 3.72	133± 15	84± 8	5.07± 1.12	2.01± 1.07	6.88± 1.31
体检对照组 Healthy control	20(10/10)	50.88± 10.80	0	21.48± 2.97	126± 8	67± 5	4.02± 0.66	1.60± 0.57	6.05± 1.05

注:4 组间性别、年龄、BMI、血压、血脂、血糖比较,T₂DM 各组间病程比较,均 $P>0.05$ 。

病人血 Hcy 均显著高于体检对照组,具有统计学差异($P<0.05$);T₂DM 肾病组血 Hcy 显著高于 T₂DM 尿蛋白正常组,具有统计学差异($P<0.05$);各组间叶酸、VitB₁₂、BUN、Scr 水平比较,无统计学差异($P>0.05$);

②叶酸治疗前后结果比较:T₂DM 病人血 Hcy、Scr 均下降,具有统计学差异($P<0.05$);其他指标治疗前后比较、各组间变化程度比较均无统计学差异($P>0.05$),见表 2。

表 2 各组治疗前、后血同型半胱氨酸、叶酸水平比较

Table 2 Comparison of levels of homosysteine and folic acid before and after treatment

分组 Group	例数 No.case	时间 Time	Hcy(umol/L)	叶酸(ng/ml)	VitB ₁₂ (pg/ml)	Bun(mmol/L)	Scr(umol/L)
T ₂ DM 尿蛋白正常组 Normal	20	治疗前	13.67± 2.52*	12.17± 3.12	832± 204	6.42± 0.99	50.79± 5.04
		治疗后	11.58± 1.95 [△]	12.82± 2.69	824± 211	6.17± 0.88	47.23± 4.73 [□]
T ₂ DM 早期肾病组 Early nephropathy	20	治疗前	14.27± 3.74**	12.11± 2.76	829± 207	6.99± 1.74	57.45± 6.73
		治疗后	11.83± 2.25 ^{△△}	12.91± 2.42	820± 197	6.32± 1.28	50.17± 5.03 ^{□□}
T ₂ DM 临床肾病组 Clinical nephropathy	20	治疗前	17.49± 5.86***	11.54± 3.51	845± 214	7.03± 1.31	72.28± 6.95
		治疗后	12.72± 3.63 ^{△△△}	12.15± 2.77	835± 202	6.49± 1.83	60.45± 5.46 ^{□□□}
体检对照组 Healthy control	20	无干预	11.75± 1.99	11.03± 2.84	840± 219	5.56± 0.84	50.33± 4.85

注:治疗前:与体检对照组比较 compared to control before treatment,* $P<0.05$ 、** $P<0.01$ 、*** $P<0.001$;与尿蛋白正常组比较 compared to Urine protein normal group,*** $P<0.001$ 治疗前后比较 compared before and after treatment:△ $P<0.05$ 、△△ $P<0.01$ 、△△△ $P<0.001$ 、□ $P<0.05$ 、□□ $P<0.01$ 、□□□ $P<0.001$

3 讨论

糖尿病微血管病变(包括 DN)、大血管病变的治疗需要多方面综合处理,如控制饮食、适当运动、控制血糖、血压、调脂等多方面相结合,以上均为目前较成熟的治疗措施。而 Hcy 目前与糖尿病及其并发症的关系日益受到重视,Hcy 可能是糖尿病微血管、大血管病变的危险因素。Hcy 是一种含硫氨基酸,在体内经蛋氨酸脱甲基化生成,以维生素 B₁₂ 为辅因子进行再甲基化是其一个分解途径。已有部分研究认为,高 Hcy 是引起心血管疾病的一个独立危险因素^[1-2]。本文分析显

示,T₂DM 各组病人血 Hcy 水平较体检对照组升高,且随着糖尿病肾病的进展,血 Hcy 水平不断升高。糖尿病患者血 Hcy 升高的原因、机制尚不明确,胰岛素缺乏以及维生素、叶酸不足,可能是 T₂DM 患者高 Hcy 的主要原因^[3]。Hcy 是一种反应性血管损伤性氨基酸,加速细胞损伤和血小板介导的血管平滑肌增殖,它可能通过血管内皮损伤导致糖尿病肾脏病变,肾脏内皮及肾小球基底膜细胞功能受损,肾小球滤过膜的电荷屏障及孔径屏障可能发生改变,肾小球内压增加。本分析结果提示临床对于 T₂DM 患者的血 Hcy 需加以重视,

可能需要干预。今后可以加大样本量,排除干扰因素,进一步探讨血 Hcy 与 T₂DM 及其并发症的发生、发展的关系,明确高 Hcy 是否为 T₂DM 的一个独立危险因素。

已有学者研究使用药物对 Hcy 进行干预是否可以减少 T₂DM 病人并发症的发生,对比国外研究结果^[4],叶酸有效降低 T₂DM 病人血 Hcy 水平。本文的结论相似,使用叶酸治疗后,T₂DM 各组病人血 Hcy 下降,Scr 下降,提示 T₂DM 病人口服补充外源性叶酸后,血 Hcy 水平降低,可能减轻其对 T₂DM 及并发症的影响,减轻肾损、延缓肾脏损害的发展。而本分析使用的干预药物(叶酸)生产工艺简单,适合大量生产,价格便宜,容易普遍推广。补充叶酸是否可以减少糖尿病的血管损害以及其作用机理均需要今后进行大规模的临床研究。使用叶酸治疗后,BUN 无明显改善,而 Scr 下降,该结果是否与样本数量偏少、存在其他影响因素有

关,叶酸联合其他药物治疗是否有更好的预防效果,有待今后进一步研究。

参考文献:

- [1] Soiniom M, Marniemi J, Laakso M, et al. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Ann Intern Med 2004, 140 (2): 94-100.
- [2] Christopher R, Nagaraja D, Shankar SK. Homocysteine and cerebral stroke in developing countries [J]. Curr Med Chem 2007, 14(22): 2393-2401.
- [3] Diao YB, Jiang HH, Liu GP, et al. The effect of adding Folic acid in DM with Macrovascular [J]. China Modern Doctor 2008, 46: 31-32. (In Chinese)
(刁迎斌, 姜海红, 刘国萍, 等. 补充叶酸对糖尿病大血管病患者 Hcy 水平的影响[J]. 中国现代医生 2008, 46: NO29 31-32.)
- [4] Stuart J, Bishop D, Wald NJ, et al. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular [J]. J Nutr Biochem 2004, 15: 64-79.

收稿日期 2011-09-25 编辑 吴中菲

(上接第 209 页)

- [3] Chamberlain RS, Blumgart LH. Hilar Cholangiocarcinoma: a review and commentary[J]. Annals of Surgical Oncology 2000, 7(1): 55-56.
- [4] Kong XT. Status of tumor-specific antigens and detection[J]. Journal of Laboratory Medicine 2000, 23(1): 56-58. (In Chinese)
(孔宪涛. 肿瘤特异抗原的研究现状及检测[J]. 中华检验医学杂志 2000, 23(1): 56-58.)
- [5] Patel AH, Harnois DM, Klee GG, et al. The utility of CA19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis[J]. Am J Gastroenterol 2000, 95(1): 204-207.
- [6] Levy C, Lymp J, Angulo P, et al. The value of serum CA19-9 in predicting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis [J]. Digestive Diseases and Sciences 2005, 50(9): 1734-1740.
- [7] Chen RF, Qian JQ. Apoptosis in the liver and gallbladder tumor formation and the significance of the treatment[J]. International Journal of Oncology 1997, 24(2): 90-92. (In Chinese)
(陈汝福, 钱家勤. 细胞凋亡在肝胆肿瘤形成和治疗中的意义[J]. 国外医学肿瘤学分册, 1997, 24(2): 90-92.)
- [8] Zografos GN, Farfaras A, Zagouri F, et al. Cholangiocarcinoma: principles and current trends[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2011, Feb, 10 (1): 10-20.
- [9] Zhao ZL, Xu HJ, Liu J, et al. Low-dose mitomycin C-induced apoptosis in bladder cancer cells: molecular mechanism[J]. Journal of Experimental Surgery 2004, 21: 267-269. (In Chinese)
(赵长林, 徐惠绵, 刘佳, 等. 低剂量丝裂霉素 C 诱导膀胱癌细胞凋

- 亡分子机制的研究[J]. 中华实验外科杂志 2004, 21: 267-269.)
- [10] Li F, Ambrosini G, Chu EY, et al. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin[J]. Nature 1998, 396: 580-584.
- [11] Parikh AA, Abdalla EK, Vauthey JN. Operative considerations in resection of hilar cholangiocarcinoma[J]. HPB 2005, 7(4): 254-258.
- [12] Sarel AI, Macadam RC, Farmery SM, et al. Expression of the anti-apoptosis gene survivin predicts death from recurrent colorectal carcinoma[J]. Gut 2000, 46: 645-650.
- [13] Schiffman SC, Reuter NP, McMasters KM, et al. Overall survival peri-hilar cholangiocarcinoma: R1 resection with curative intent compared to primary endoscopic therapy[J]. J Surg Oncol 2011 Aug 3. doi: 10.1002.
- [14] Suzuki A, Ito T, Kawano H, et al. Survivin initiates p106 caspase 3 / p21 complex formation as a result of interaction with CDK4 to resist Fas-mediated cell death[J]. Oncogene 2000, 19: 1346-1353.
- [15] Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N, et al. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases[J]. Ann Surg 1998, 227(3): 405-411.
- [16] Dou KF, Wang DS. Unresectable liver bile duct carcinoma: the door of the selection of treatment[J]. JAMA 2007, 297(5): 370-372. (In Chinese)
(窦科峰, 王德盛. 不能切除的肝门部胆管癌治疗方法的选择[J]. 中国实用外科杂志 2007, 27(5): 370-372.)

收稿日期 2011-09-25 编辑 吴中菲