

外损害均以心血管、血液、消化、中枢系统更为常见。

参考文献

- [1] CANAVAN TN, MATHES EF, FRIEDEN I, et al. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review[J]. J Am Acad Dermatol, 2015, 72(2): 239-245.
- [2] ROUSSEL P, POULAT AL, ROMASZKO JP, et al. Neurological symptoms due to Mycoplasma pneumoniae infection in nine children[J]. Arch Pediatr, 2015, 22(7): 699-707.
- [3] 徐作军.《成人肺炎支原体肺炎诊治专家共识》浅析[J].中国实用内科杂志, 2010, 30(12): 1146-1147.
- [4] 韩玉芳, 魏琴, 冯艳广, 等.新乡市小儿肺炎支原体、肺炎衣原体感染情况[J].实用儿科临床杂志, 2012, 27(10): 731.
- [5] 江小红.呼吸道感染患儿检测肺炎支原体抗体的应用分析[J].检验医学与临床, 2013, 10(9): 1152-1153.
- [6] 柯莉芹, 王凤美, 李银洁, 等.儿童肺炎支原体肺炎流行病学特征[J].中国当代儿科杂志, 2013, 15(1): 33-36.
- [7] 倪慧萍, 季伟, 陈正荣.气候因素对于儿童肺炎支原体肺炎的作用研究[J].中国医药导刊, 2014, 16(11): 1385-1386.
- [8] 刘絮洁, 彭康遇.小儿支原体肺炎并发肺外损害96例临床分析[J].湖北民族学院学报(医学版), 2010, 27(3): 55-56.
- [9] 吕响红, 宫蕾, 杨志斌.肺炎支原体肺炎患儿血清T辅助细胞亚群水平变化及意义[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015, 4(4): 454-457. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2015.04.004.
- [10] ROMERO-ROJAS A, REYES-ESPARZA J, ESTRADA-PARRA S, et al. Immunomodulatory properties of Mycoplasma pulmonis. III. Lymphoc stimulation and cytokine production by Mycoplasma pulmonis products[J]. Int Immunopharmacol, 2001(9/10): 1699-1707.
- [11] 张俐, 宋丽君, 肖纫霞.支原体肺炎血清循环免疫复合物检测结果分析[J].中国妇幼保健, 2010, 25(35): 5300-5302.
- [12] 康妍萌, 丁明杰, 韩玉玲, 等.重症肺炎支原体肺炎患儿肺泡灌洗液中Th1/Th2细胞免疫应答状况的研究[J].中国当代儿科杂志, 2011, 13(3): 188-190.
- [13] 赵淑琴, 蔡栩栩, 尚云晓, 等.肺炎支原体肺炎患儿体液免疫活性的研究[J].中国实用儿科杂志, 1999, 14(12): 728-730.
- [14] 康妍萌, 丁明杰, 韩玉玲.细胞因子与肺炎支原体感染的相关研究进展[J].山东医药, 2011, 51(21): 113-114.
- [15] 张群威, 任志宏, 程力平, 等.肺炎支原体肺炎患儿外周血IL-10/IL-17表达与肺功能变化的相关性[J].安徽医药, 2016, 20(4): 762-763.

(收稿日期: 2017-03-23, 修回日期: 2019-02-15)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.05.025

◇ 临床医学 ◇

2型糖尿病病人同型半胱氨酸水平与靶器官功能损伤的关联性研究

张春霞

作者单位: 周口市人民医院内分泌科, 河南 周口 466000

摘要:目的 探讨2型糖尿病病人同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平与肾、心血管功能损伤的关联性。方法 自2014年1月至2016年1月,收集周口市人民医院收治的2型糖尿病120例,根据病人血液中同型半胱氨酸水平将病人分为研究组(Hcy \geq 10 μ mol/L)和对照组(Hcy < 10 μ mol/L)。观察两组病人颈动脉内膜中膜厚度(carotid intima-media thickness, cIMT)、动脉硬化指数、冠心病指数、肾小球滤过率、空腹血糖、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素功能指数(HOMA- β)。结果 与对照组比较,研究组HOMA-IR水平显著升高[(7.48 \pm 2.52)比(6.81 \pm 2.53), $P=0.000$];HOMA- β 水平显著降低[(67.83 \pm 9.29)比(78.62 \pm 11.53), $P=0.000$]。两组空腹血糖水平差异无统计学意义[(11.81 \pm 5.48) mmol/L比(11.40 \pm 5.93) mmol/L, $P=0.7530$]。与对照组比较,研究组cIMT水平显著增高[(1.31 \pm 0.21) mm比(1.12 \pm 0.18) mm, $P=0.000$];动脉硬化指数显著增高[(3.93 \pm 2.21)比(2.74 \pm 1.83), $P=0.000$];冠心病指数显著升高[(2.39 \pm 0.65)比(1.92 \pm 0.58), $P=0.002$];肾小球率过滤显著降低[(110.48 \pm 15.96) mL/min比(120.82 \pm 18.92) mL/min, $P=0.000$];24 h尿微量蛋白尿显著增高[(23.58 \pm 8.38) mg/24 h比(17.48 \pm 7.92) mg/24 h, $P=0.000$]。Pearson线性相关性分析显示Hcy与2型糖尿病病人cIMT、动脉硬化指数、动脉硬化指数、冠心病指数和24 h尿微量蛋白尿等显著正相关,与肾小球滤过率显著负相关($P<0.01$)。结论 同型半胱氨酸水平升高是2型糖尿病病人肾和心血管功能损伤的危险因素。

关键词:糖尿病, 2型; 半胱氨酸; 颈动脉内膜中膜厚度; 肾小球滤过率; 蛋白尿; 危险因素

Association of homocysteine levels with targeted organs dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Chunxia

Author Affiliation: Department of Endocrinology, The People's Hospital of Zhoukou, Zhoukou, Henan 466000, China

Abstract: Objective To investigate the association of homocysteine (Hcy) with renal and cardiovascular function in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** From January 2014 to January 2016, 120 patients with type 2 diabetes were prospectively collected in the People's Hospital of Zhoukou. According to serum Hcy levels, all patients were divided into a study group (Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$) and a control group (Hcy $< 10 \mu\text{mol/L}$). The carotid artery intima-media thickness (cIMT), arteriosclerosis index, coronary heart disease index, glomerular filtration rate, fasting blood glucose, insulin resistance index (HOMA-IR) and insulin function index (HOMA- β). **Results** When compared with the control group, patients in the study group got a significantly higher level of HOMA-IR (7.48 ± 2.52 vs. 6.81 ± 2.53 , $P = 0.000$), a higher level of HOMA- β (67.83 ± 9.29 vs. 78.62 ± 11.53 , $P = 0.000$). The fasting blood glucose levels of the two groups were not statistically significant [(11.81 ± 5.48) mmol/L vs. (11.40 ± 5.93) mmol/L, $P = 0.753$]. Compared with the control group, patients in the study group got a significantly higher level of cIMT [(1.31 ± 0.21) mm vs. (1.12 ± 0.18) mm, $P = 0.000$], a higher level of arteriosclerosis index (3.93 ± 2.21 vs. 2.74 ± 1.83 , $P = 0.000$), a higher level of coronary heart disease index (2.39 ± 0.65 vs. 1.92 ± 0.58 , $P = 0.002$), a decrease in glomerular filtration rate [(110.48 ± 15.96) mL/min vs. (120.82 ± 18.92) mL/min, $P = 0.000$] and an increase in 24 hours urine micro albumin quantity [(23.58 ± 8.38) mg/24 h vs. (17.48 ± 7.92) mg/24 h, $P = 0.000$]. Pearson linear correlation analysis showed that Hcy was significantly positively correlated with cIMT, arterial stiffness index, coronary heart disease index and 24 hours urine micro albumin quantity, and negatively correlated with glomerular filtration rate ($P < 0.01$). **Conclusion** An elevated homocysteine level is a risk factor for renal and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes.

Key words: Diabetes mellitus, type 2; Cysteine; Carotid intima-media thickness; Glomerular filtration rate; Proteinuria; Risk factors

糖尿病发病率呈增高趋势,据Ruan等^[1]在18736例上海成人中的研究显示糖尿病病人发生率高达17.6%,其中男性为19.3%,女性为15.8%,且68.1%的人群未意识到自身疾病的严重程度。糖尿病主要分为1型糖尿病和2型糖尿病,2型糖尿病主要与病人体内代谢失调有关,部分病人可伴有高同型半胱氨酸血症(homocysteine, Hcy),2016年Kundi等^[2]研究显示Hcy $> 13.5 \mu\text{mol/L}$ 在诊断颈动脉内膜中膜增厚中的灵敏度和特异度分别为67.5%和63.1%,Hcy $> 12.5 \mu\text{mol/L}$ 在诊断左心室质量指数升高中的灵敏度和特异度分别为70.1%和68%。2016年Real等^[3]在西班牙人群中的研究则显示血浆Hcy水平与外周大血管病变正相关。2011年我国学者乔丽丽、李冬娥^[4]研究显示2型糖尿病病人Hcy水平升高与病人蛋白尿增多有关。目前,关于2型糖尿病病人高Hcy血症与肾和心血管等靶器官功能损伤的研究不多,另外,从国内外的研究上看,目前的研究观察指标较为单一,2型糖尿病自发病开始,即可对多脏器功能造成损伤,因此系统地分析2型糖尿病病人高Hcy血症与肾和心血管等功能损伤的关联性,具有重要的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 自2014年1月至2016年1月,收集周口市人民医院收治的2型糖尿病120例,纳入标准:(1)首诊的2型糖尿病(1999年WHO制定的2型糖尿病诊断标准);(2)18岁 \leq 年龄 \leq 75岁;(3)同意参与本研究。排除标准:(1)免疫系统疾病;(2)急性或慢性感染期;(3)高血压;(4)恶性肿瘤;(5)既往脑

出血、心肌梗死等重大心血管病史;(6)血液系统疾病;(7)甲状腺功能异常;(8)意识不清;(9)6个月内曾使用叶酸等影响Hcy代谢的药物;(10)慢性肾小球肾炎等原发性肝肾功能不全;(11)近期服用利尿剂、阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂类降压药、糖皮质激素等药物。研究期间,根据纳入标准和排除标准,共收治新诊断的2型糖尿病病人120例。根据病人血浆中Hcy水平,将病人分为研究组(Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$)和对照组(Hcy $< 10 \mu\text{mol/L}$),其中研究组54例,对照组66例。研究组男性36例,女性18例,年龄(52.48 ± 12.91)岁,年龄范围为35~72岁,Hcy范围为10.16~21.63 $\mu\text{mol/L}$,Hcy水平(16.49 ± 3.28) $\mu\text{mol/L}$;对照组男性42例,女性24例,年龄(51.92 ± 13.28)岁,年龄范围为36~73岁,Hcy水平为(6.53 ± 2.49) $\mu\text{mol/L}$,Hcy范围为4.21~9.87 $\mu\text{mol/L}$ 。两组病人年龄和性别等差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组Hcy水平显著高于对照组($P = 0.000$)。具有可比性。所有病人对本研究均知情同意并签署知情同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 数据收集 主要观察指标包括两组病人颈动脉内膜中膜厚度(carotid intima-media thickness, cIMT)、动脉硬化指数、冠心病指数、肾小球滤过率、24 h尿微量蛋白尿、空腹血糖、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素功能指数(HOMA- β)、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白。

1.3 检测方法 (1)Hcy:所有入选病人均在晨起空腹情况下采集静脉血5 mL,3 000 r/min离心后

取上层血清,使用率法测定Hcy。(2)颈动脉内膜中膜厚度(cIMT):由同一医师于颈动脉交差处远心端2 cm处采用飞利浦IU22彩色多普勒超声仪测定cIMT。(3)肾小球滤过率 $[mL \cdot min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}]$: $186 \times (Scr) - 1.154 \times (\text{年龄}) - 0.203 \times (0.742 \text{女性})$ 。(4)动脉硬化指数:(总胆固醇-高密度脂蛋白)/高密度脂蛋白。(5)冠心病指数:低密度脂蛋白/高密度脂蛋白。(6)24 h尿微量蛋白尿:收集病人病人24 h内排出的所有尿液,使用磺基水杨酸法对尿中蛋白进行定性、定量。(7)空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白:清晨空腹条件下,抽取静脉血10 mL,使用全自动生化检测仪检测静脉血中空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白。(8)HOMA-IR:空腹血糖水平(FPG, mmol/L)×空腹胰岛素水平(FINS, mIU/L)/22.5;(9)HOMA-β:20×空腹胰岛素水平(FINS, mIU/L)/[(空腹血糖水平(FPG, mmol/L)-3.5](%)。

1.4 统计学方法 本研究中所有数据分析均采用SPSS 22.0统计软件完成, $P < 0.05$ 则认为差异有统计学意义,所有检验均为双侧检验。文中涉及的HOMA-IR、HOMA-β等计量资料采用成组 t 检验进行统计分析;涉及的性别等分类资料采用 χ^2 检验进行统计分析;使用Pearson线性相关分析Hcy与cIMT、动脉硬化指数、冠心病指数和肾小球滤过率的关联性。

2 结果

2.1 两组糖代谢指标分析 与对照组比较,研究组HOMA-IR水平显著升高;HOMA-β水平显著降低;两组空腹血糖水平,差异无统计学意义。见表1。

表1 两组2型糖尿病病人糖代谢指标比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	空腹血糖/(mmol/L)	HOMA-IR	HOMA-β
对照组	66	11.40±5.93	6.81±2.53	78.62±11.53
研究组	54	11.81±5.48	7.48±2.52	67.83±9.29
t 值		0.245	4.863	5.673
P 值		0.753	0.000	0.000

2.2 两组病人血脂水平比较 研究组病人总胆固醇水平显著升高;三酰甘油显著升高;高密度脂蛋白显著降低;低密度脂蛋白差异无统计学意义。见

表2。

表2 两组2型糖尿病病人血脂水平比较/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	总胆固醇	三酰甘油	高密度脂蛋白	低密度脂蛋白
对照组	66	4.53±1.26	2.04±1.21	1.21±0.42	2.32±1.04
研究组	54	4.98±1.84	2.47±1.76	1.01±0.38	2.41±0.97
t 值		3.763	4.673	3.894	0.846
P 值		0.014	0.000	0.003	0.482

2.3 两组病人靶器官功能比较 研究组病人cIMT水平显著增高;动脉硬化指数显著增高;冠心病指数显著升高;肾小球率过滤显著降低;24 h尿微量蛋白尿显著增高。见表3。

2.4 Hcy与cIMT、动脉硬化指数、冠心病指数和肾小球滤过率的Pearson线性相关性分析 Hcy与2型糖尿病病人cIMT、动脉硬化指数、冠心病指数和24 h尿微量蛋白尿等显著正相关,与肾小球滤过率显著负相关($P < 0.01$)。见表4。

表4 Hcy与2型糖尿病病人靶器官功能损伤风险的相关性分析

统计值	cIMT	动脉硬化指数	冠心病指数	肾小球滤过率	24 h尿微量蛋白尿
r 值	0.320	0.283	0.283	-0.233	0.255
P 值	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000

3 讨论

2型糖尿病是中年人好发的慢性病,长期的糖尿病可导致病人靶器官功能损伤,靶器官功能损伤是导致病人死亡的原因,其中肾和心血管功能损伤较为常见^[5-7]。部分2型糖尿病病人伴有Hcy水平的升高,近些年研究显示Hcy可能与动脉粥样硬化等相关。2013年Zhong等^[8]研究纳入了152例健康成人,将研究对象分析动脉粥样硬化组和非动脉粥样硬化组,结果显示动脉粥样硬化组Hcy水平显著升高。2014年我国学者Mao等^[9]为了探讨2型糖尿病病人Hcy水平升高对病人肾功能的影响,纳入了7个临床研究行荟萃分析,结果显示2型糖尿病合并微量蛋白尿的病人Hcy水平显著升高。该研究支持本研究,本研究结果显示与Hcy正常的病人相比,高Hcy血症的病人cIMT、动脉硬化指数、冠心病指数和24 h尿微量蛋白尿显著增高,而肾小球滤过

表3 两组2型糖尿病病人心血管、肾靶器官功能损伤风险分析 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	cIMT/mm	动脉硬化指数	冠心病指数	肾小球滤过率/(mL/min)	24 h尿微量蛋白尿/(mg/24 h)
对照组	66	1.12±0.18	2.74±1.83	1.92±0.58	120.82±18.92	17.48±7.92
研究组	54	1.31±0.21	3.93±2.21	2.39±0.65	110.48±15.96	23.58±8.38
t 值		5.332	6.493	3.944	4.593	5.483
P 值		0.000	0.000	0.002	0.000	0.000

率显著下降,表明合并高Hcy血症的2型糖尿病病人更容易发生肾和心血管功能损伤。为进一步验证这一结论,使用Pearson线性相关性分析进行了进一步探讨,结果显示Hcy与2型糖尿病病人cIMT、动脉硬化指数、冠心病指数和24 h尿微量蛋白尿等显著正相关,与肾小球滤过率显著负相关($P < 0.01$)。本研究观察指标较多,系统性地探讨了病人血糖代谢指标、血脂代谢、肾和心血管功能情况,更有临床意义。

Hcy导致2型糖尿病病人肾和心血管功能损伤的机制尚不完全清楚,可能与下列机制有关:(1)加重动脉粥样硬化程度,损伤动脉血管内皮细胞,抑制内皮舒张因子的释放^[10-12];(2)促进过氧化氢等有害物质生成,诱导血管细胞增生;(3)破坏凝血系统,形成血栓。2010年Sen等^[13]在高血压的研究显示高血压病人Hcy水平增高与病人血管内H₂S水平升高有关,可以诱导血管内皮细胞的增殖,最终导致血管动脉粥样硬化。2014年Sun等^[14]和2016年Weber等^[15]研究也表明Hcy升高导致的H₂S水平升高与心血管、肾等靶器官功能损伤有关。2011年Wiernicki等^[16]研究显示MMP-9、Hcy和C反应蛋白和腹主动脉瘤病人血管内血栓增加正相关。上述机制和研究支持本研究结果,本研究中Pearson线性相关性分析显示Hcy与2型糖尿病病人cIMT、动脉硬化指数、冠心病指数等明显正相关,也证实了这一点。而动脉粥样硬化等可引起肾动脉狭窄、肾动脉肌纤维发育异常等,造成肾小球滤过率下降和重吸收功能下降。本研究中表明Hcy与2型糖尿病病人24 h尿微量蛋白尿正相关,与肾小球滤过率下降,证实了这一观点。吴志伟、易柏林^[17]研究同样显示高同型半胱氨酸血症与年轻原发性高血压病人肾功能损伤有关。

综上所述,同型半胱氨酸水平升高是2型糖尿病病人肾和心血管功能损伤的危险因素之一。

参考文献

- [1] RUAN Y, YAN QH, XU JY, et al. Epidemiology of diabetes in adults aged 35 and older from Shanghai, China [J]. *Biomed Environ Sci*, 2016, 29(6): 408-416.
- [2] KUNDI H, KIZILTUNC E, ATES I, et al. Association between plasma homocysteine levels and end-organ damage in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Endocr Res*, 2017, 42(1): 36-41.
- [3] REAL JT, FOLGADO J, MOLINA MM, et al. Plasma homocysteine, Lp(a), and oxidative stress markers in peripheral macroangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2016, 28(4): 188-194.
- [4] 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, 9(6): 874-875.
- [5] GÓMEZ - MARCOS MÁ, RECIO - RODRÍGUEZ JI, PATINO - ALONSO MC, et al. Evolution of target organ damage and haemodynamic parameters over 4 years in patients with increased insulin resistance: the LOD - DIABETES prospective observational study [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(6): e010400. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010400.
- [6] DESPOSITO D, WAECKEL L, POTIER L, et al. Kallikrein (K1) - kinin-kininase (ACE) and end-organ damage in ischemia and diabetes: therapeutic implications [J]. *Biol Chem*, 2016, 397(12): 1217-1222.
- [7] KAWADA T. Cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(3): 646.
- [8] ZHONG J, WANG Y, WANG X, et al. Significance of CAVI, hs-CRP and homocysteine in subclinical arteriosclerosis among a healthy population in China [J]. *Clin Invest Med*, 2013, 36(2): E81-E86.
- [9] MAO S, XIANG W, HUANG S, et al. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 431: 206-210.
- [10] XI H, ZHANG Y, XU Y, et al. Caspase-1 inflammasome activation mediates homocysteine - induced pyroptosis in endothelial cells [J]. *Circ Res*, 2016, 118(10): 1525-1539.
- [11] DÍAZ-SANTIAGO E, RODRÍGUEZ-CASO L, CÁRDENAS C, et al. Homocysteine pre-treatment increases redox capacity in both endothelial and tumor cells [J]. *Redox Rep*, 2017, 22(4): 183-189.
- [12] DARENDELIOGLU E, AYKUTOGLU G, TARTIK M, et al. Turkish propolis protects human endothelial cells in vitro from homocysteine-induced apoptosis [J]. *Acta Histochem*, 2016, 118(4): 369-376.
- [13] SEN U, MISHRA PK, TYAGI N, et al. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2010, 57(2/3): 49-58.
- [14] SUN L, SUN S, LI Y, et al. Potential biomarkers predicting risk of pulmonary hypertension in congenital heart disease: the role of homocysteine and hydrogen sulfide [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(5): 893-899.
- [15] WEBER GJ, PUSHPAKUMAR S, TYAGI SC, et al. Homocysteine and hydrogen sulfide in epigenetic, metabolic and microbiota related renovascular hypertension [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 113(Pt A): 300-312.
- [16] WIERNICKI I, MILLO B, SAFRANOW K, et al. MMP-9, homocysteine and CRP circulating levels are associated with intraluminal thrombus thickness of abdominal aortic aneurysms: new implication of the old biomarkers [J]. *Dis Markers*, 2011, 31(2): 67-74.
- [17] 吴志伟,易柏林.高同型半胱氨酸血症与年轻原发性高血压患者肾功能的关系[J].*临床合理用药杂志*, 2017, 10(1): 27-28.

(收稿日期:2017-04-28,修回日期:2019-02-15)