

皮肤晚期糖基化终末产物水平及血浆同型半胱氨酸变化与2型糖尿病伴大血管病变的关系

刘蒙蒙¹, 方朝晖²

作者单位:¹安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥 230038;

²安徽中医药大学第一附属医院内分泌科, 安徽 合肥 230031

通信作者: 方朝晖, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中医药防治内分泌代谢疾病, E-mail: fangzhaozhui1111@163.com

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81774286)

摘要:目的 分析2型糖尿病伴大血管病变(DMP)病人皮肤晚期糖基化终末产物(SAGE)水平、血浆同型半胱氨酸(HCY)变化及其临床意义。方法 选择2017年1月至2018年6月于安徽中医药大学第一附属医院住院的2型糖尿病病人70例, 依据是否合并大血管病变将其分为DMP组和无DMP组(NDMP组)各35例, 同时选取同时期体检健康人群35例作为正常对照组(NC组), 收集各组一般资料, 测定各组SAGE、和HCY水平并进行比较。结果 NC组SAGE(58.34 ± 6.46)AU、HCY(9.73 ± 4.72) $\mu\text{mol/L}$ 、三酰甘油(1.09 ± 0.23)mmol/L、总胆固醇水平(3.93 ± 0.57)mmol/L, NDMP组SAGE(67.02 ± 5.14)AU、HCY(21.66 ± 6.70) $\mu\text{mol/L}$ 、三酰甘油(1.60 ± 0.42)mmol/L、总胆固醇水平(4.47 ± 1.01)mmol/L, 与NC组相比, NDMP组明显升高(t 值分别为6.027, 8.166, 5.881, 2.616, $P < 0.01$); 与NDMP组相比, DMP组SAGE水平(90.85 ± 8.79)AU明显增高(t 值为13.851, $P < 0.01$), 两组HCY、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白水平均差异有统计学意义(t 值分别为10.793, 6.208, 8.137, 3.997, 9.412, $P < 0.01$)。结论 2型糖尿病病人SAGE、HCY水平升高、血脂代谢紊乱可能参与糖尿病大血管病变的发生。

关键词: 糖尿病血管病变; 糖基化终产物, 高级; 同型半胱氨酸; 皮肤

Correlation research between skin advanced glycation end products, plasma HCY and large vascular diseases in type 2 diabetes mellitus

LIU Mengmeng¹, FANG Zhaohui²

Author Affiliations: ¹Graduated School of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230031, China; ²Department of Endocrine, The First Hospital Affiliated to Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230038, China

Abstract: Objective To investigate and analyze the correlation between skin advanced glycation end products (SAGEs), plasma HCY and large vascular diseases in type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 70 cases of patients with type 2 diabetes mellitus from our hospital from January 2017 to June 2018 were selected and divided into the macrovascular disease group (DMP group, $n = 35$) and the group without macrovascular disease (NDMP group, $n = 35$). Another 30 cases of healthy controls in our hospital for physical examination in the same period were selected as the control group. The clinical data, SAGEs and plasma HCY levels of the three groups were statistically analyzed. **Results** Compared with NC group, SAGE [(58.34 ± 6.46) AU vs. (67.02 ± 5.14) AU], HCY [(9.73 ± 4.72) $\mu\text{mol/L}$ vs. (21.66 ± 6.70) $\mu\text{mol/L}$], TG [(1.09 ± 0.23) mmol/L vs. (1.60 ± 0.42) mmol/L] and TC levels [(3.93 ± 0.57) mmol/L vs. (4.47 ± 1.01) mmol/L] of patients in NDMP group were significantly increased (The t values were 6.027, 8.166, 5.881, 2.616 respectively, $P < 0.01$). Compared with NDMP group, SAGE level [(90.85 ± 8.79) AU] of patients in DMP group was significantly increased (The t value was 13.851, $P < 0.01$), and there was an obvious difference in blood lipid level (TG, TC, HDL, LDL) and HCY level between the two groups (The t values were 6.208, 8.137, 3.997, 9.412 and 10.793, respectively, $P < 0.01$). **Conclusion** Elevated level of SAGE and HCY and disorder of lipid metabolism in patients with type 2 diabetes may be involved in the occurrence of large vascular diseases.

Key words: Diabetic angiopathies; Glycation end products, advanced; Homocysteine; Large vascular diseases; Skin

2型糖尿病伴大血管病变(DMP)是指主动脉、冠状动脉、脑基底动脉及周围动脉的粥样硬化, 已成为近年来糖尿病病人致死致残的最主要原因。

其发病机制尚未明确, 现阶段提出的假说包括内皮功能紊乱学说、炎症反应学说、氧化应激学说等, 其中晚期糖基化终末产物(SAGE)和血浆同型半胱氨酸

酸(HCY)起到重要的作用^[1]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2018年6月于安徽中医药大学第一附属医院内分泌科住院的2型糖尿病病人70例,其中糖尿病合并大血管病变组(DMP组)35例,男性20例,女性15例;糖尿病未合并大血管病变组(NDMP组)35例,男性19例,女性16例。正常对照组(NC组)30例为同期体检健康人群。病人及近亲属对研究方案签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 诊断标准

1.2.1 糖尿病诊断标准 参考1999年WHO糖尿病诊断标准,具有典型的“多尿、烦渴及无法用其他理由解释的体质量减轻”糖尿病症状,并有以下条件之一:①空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L;②随机血糖≥11.1 mmol/L;③口服糖耐量试验(OGTT)中2 h血糖≥11.1 mmol/L;无症状者,须2次FPG≥7.0 mmol/L或2 hPG≥11.1 mmol/L。

1.2.2 糖尿病大血管病变诊断标准 有以下三种情况之一者:①冠心病(由专科医生确诊或心电图提示有心肌缺血改变或伴有典型心绞痛症状或既往有明确心肌梗死病史者),高血压病;②脑血管病:脑卒中的症状、体征和头颅CT/MRI扫描有梗死病灶,或者明确的脑血管病史;③下肢缺血性病变,临床表现为间歇性跛行、缺血性疼痛;外周血管彩色多普勒超声检查显示动脉内膜中层增厚,动脉硬化斑块或血栓形成。

1.3 病例纳入标准 ①符合上述2型糖尿病的诊断标准;②病人同意参加本次研究。

1.4 病例排除标准 ①近1个月内有糖尿病酮症酸中毒、高渗昏迷和恶性高血压;②6个月内有急性左心衰、急性肾功能衰竭等危急重症者;有手术、外伤病史;③有感染及其相关性疾病;肝肾功能明显异常或合并有其他严重原发性疾病者如恶性肿瘤和精神病病人;④妊娠糖尿病、哺乳期病人。

1.5 观察指标及方法 所有病人于入院后进行血、

尿、粪常规、肝肾功能、胸片、心电图等常规检查,排除严重的器质性疾病。全部受试者空腹8 h后清晨采肘静脉血。糖化血红蛋白(HbA1c)采用阳离子交换树脂微柱法。血浆HCY测定采用化学免疫分析法。血脂测定用过氧化物酶法,测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)水平。SAGE:无创SAGE检测仪由中科院安光所提供。受检者取坐位,左手前臂尺侧皮肤置于扫描仪探头位置,共扫描3次,取平均值记录结果^[2]。

1.6 统计学方法 采用SPSS 13.0进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NDMP组与NC组各指标比较 NDMP组与NC组在性别、年龄、体质量指数等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),两组SAGE、HCY、血脂、HbA1c检测结果差异有统计学意义($P < 0.01$),见表1。

2.2 DMP组与NDMP组各指标比较 两组性别、年龄、体质量指数的差异无统计学意义($P > 0.05$),与NDMP组相比,DMP组病程、SAGE、HCY、血脂、HbA1c差异有统计学意义($P < 0.01$),见表2。

3 讨论

糖尿病是一组以血糖升高为临床特征的代谢紊乱性疾病,其伴发的大血管病变本质上是动脉粥样硬化性闭塞,与一般的动脉粥样硬化无明显差异,但其发生早、进展快、预后差。DMP的发病机制尚未明确,代谢异常、AGEs增加、慢性炎症反应、血管内皮损伤等均发挥了重要作用^[3]。糖尿病病人多合并脂代谢异常,其原因主要为胰岛素不足和(或)胰岛素抵抗引起的脂蛋白脂肪酶活性减低,致使血液游离脂肪酸含量增加。糖尿病和高脂血症作为世界范围内的常见慢性病,通过不同途径损伤血管内皮、加快血管病变的发生发展^[4-5]。本研究结果显示血脂水平升高、血糖控制水平不佳与糖尿病病程进展、血管病变发生具有相关性。

表1 2型糖尿病伴大血管病变NDMP组与NC组各项指标比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/ (kg/m ²)	HbA1c/ (%, $\bar{x} \pm s$)	SAGE/ (AU, $\bar{x} \pm s$)	HCY/ (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
		男	女									
NDMP组	35	19	16	43.51±11.1	24.47±7.01	6.34±0.62	67.02±5.14	21.66±6.70	1.60±0.42	4.47±1.01	1.10±0.32	3.37±0.64
NC组	30	17	13	46.33±11.61	24.33±3.02	5.31±0.47	58.34±6.46	9.73±4.72	1.09±0.23	3.93±0.57	2.79±0.48	2.79±0.48
t 值(χ^2)值		(0.037)		0.998	0.107	7.383	6.027	8.166	5.881	2.618	1.740	4.061
P 值		0.847		0.322	0.915	0.000	0.000	0.000	0.000	0.011	0.087	0.000

注:NDMP为糖尿病未合并大血管病变,NC为正常对照,BMI为体质量指数,HbA1c为糖化血红蛋白,SAGE为晚期糖基化终末产物,HCY为血浆同型半胱氨酸,TG为三酰甘油,TC为总胆固醇,HDL-C为高密度脂蛋白,LDL-C为低密度脂蛋白

表2 2型糖尿病伴大血管病变DMP组与NDMP组各项指标比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)	BMI/ (kg/m ²)	HbA1c/ (%, $\bar{x} \pm s$)	SAGE/ (AU, $\bar{x} \pm s$)	HCY/ (μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
		男	女										
DMP组	35	20	15	60±12.34	8.60±2.45	24.59±2.83	8.19±0.89	90.85±8.79	55.37±17.23	2.48±0.73	7.03±1.56	0.82±0.26	5.61±1.25
NDMP组	35	19	16	43.51±11.13	4.41±1.89	24.47±7.01	6.34±0.62	67.02±5.14	21.66±6.70	1.60±0.42	4.47±1.01	1.10±0.32	3.37±0.64
t值(χ^2)值		(0.058)		5.868	8.008	0.092	10.024	13.851	10.793	6.208	8.137	3.997	9.412
P值		0.810		0.770	0.000	0.927	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:DMP为糖尿病合并大血管病变,NDMP为糖尿病未合并大血管病变,BMI为体质指数,HbA1c为糖化血红蛋白,SAGE为晚期糖基化终末产物,HCY为血浆同型半胱氨酸,TG为三酰甘油,TC为总胆固醇,HDL-C为高密度脂蛋白,LDL-C为低密度脂蛋白

SAGE是糖酮、醛基与蛋白质、氨基酸、脂质的自由氨基经不可逆反应形成的最终产物,存在于人体血管内皮细胞、肝脏、肾脏等众多部位^[6]。其主要结构成分为羧甲基赖氨酸、甲基乙二醛、戊糖苷素、吡咯素等,其中后两者具有受激发出荧光的特性。本观察选用的皮肤荧光光谱法采用无创光谱检测技术,利用SAGE荧光特性,通过对测试者皮肤荧光光谱信息的分析得出被检测者SAGE水平,并推断其健康状况等信息,具有快捷、方便、降低感染率的优点^[6]。叶山东等^[7]通过对比皮肤荧光光谱法检测及血清ELISA法检测,证明SAGE检测值可有效预测血清AGE水平。Noordzij等^[8]发现病人年龄、性别、糖尿病病程、SAGE水平与大血管并发症独立相关,且这种关联与经典危险因素无关。

本研究结果显示2型糖尿病病人的SAGE水平显著高于正常人,且随着病程的延长及DMP的发生,SAGE水平随之升高,提示SAGE水平升高与2型糖尿病发病时间、伴发DMP具有明显的关系。SAGE在DMP发病机制中的作用尚不明确,可能是长期高糖状态下SAGE产生增加,增强机体氧化应激反应,引发血管内皮损伤,降低血管壁弹性,在此过程中HCY可协同SAGE加剧血管内皮暴露,加重损伤^[9-10]。

HCY为甲硫氨酸代谢的中间产物,高水平HCY提示机体蛋白质、氨基酸代谢紊乱^[11]。国内外研究证据表明HCY可直接损伤血管内皮细胞、使血管功能发生异常,或通过损伤胰岛细胞加重糖代谢紊乱^[12],引发内皮细胞衰老,增加自由基产生,降低一氧化氮活性或表达,促进血管性血友病因子(vWF)等分泌,从而干扰凝血及纤溶系统,加重血管硬化、血栓形成^[13]。同时高水平HCY在氧化应激反应中为修饰低密度脂蛋白系统提供良好的前提条件,加重动脉粥样硬化病理损伤,目前被认为是动脉粥样硬化的独立危险因素^[14]。本研究中DMP组HCY水平明显高于NDMP组及NC组,提示HCY水平升高与DMP发病相关。

SAGE、HCY在糖尿病大血管病变中的作用具有重要临床意义,通过更大样本对比研究了解其对于大血管病变的作用机制后,有望从中找到治疗糖尿病大血管病变的新途径。

参考文献

- [1] 刘青波,李虹伟.晚期糖基化终末产物与动脉粥样硬化[J].中国心血管杂志,2018,23(1):87-91
- [2] 朱灵,王贻坤,叶山东,等.基于皮肤自体荧光的糖尿病快速无创筛查方法的临床研究[J].中华糖尿病杂志,2013,5(5):293-296.
- [3] 马文琦,刘乃丰.糖尿病与血管钙化的基础与临床[J].中国动脉硬化杂志,2015,23(5):453-457.
- [4] 张静,赵春江,蔡辉.胰岛素抵抗与心血管病理生理机制[J].安徽医药,2018,22(2):207-211.
- [5] TUNE JD, GOODWILL AG, SASSOON DJ, et al. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome[J]. Translational Research, 2017, 183: 57-70.
- [6] 叶成松,叶山东,王贻坤,等.皮肤AGEs检测和血清AGEs测定相关性研究[J].中国实验诊断学,2014,18(11):1768-1770.
- [7] 叶山东,章秋,王长江,等.皮肤糖基化终产物无创检测筛查2型糖尿病的临床应用[J].中国糖尿病杂志,2017,25(9):827-830.
- [8] NOORDZIJ MJ, MULDER DJ, OOMEN PHN, et al. Skin autofluorescence and risk of micro and macrovascular complications in patients with Type 2 diabetes mellitus-a multi-centre study[J]. Diabetic Medicine, 2012, 29(12): 1556-1561.
- [9] 史亦男,张楠,崔圆,等.氧化应激与糖尿病及其血管并发症研究进展[J].中国老年学杂志,2016,36(18):4664-4666.
- [10] MAHAJAN N, DHAWAN V. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) in vascular and inflammatory diseases[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(3): 1788-1794.
- [11] 胡斌.同型半胱氨酸与冠心病、2型糖尿病的临床意义[J].当代医学,2018,24(7):132-134.
- [12] 向鹏月,张华,罗朝阳,等.不同病程2型糖尿病患者血清同型半胱氨酸及尿酸的水平变化及其意义[J].安徽医药,2016,20(1):135-137.
- [13] 刘宋芳,王述进,左红,等.2型糖尿病患者同型半胱氨酸与大血管病变的关系[J].中国循环杂志,2015,30(2):130-132.
- [14] 周玉森,武玮,梅艳洁.2型糖尿病患者同型半胱氨酸与大血管病变的关系[J].中华全科医学,2016,14(4):589-590,638.

(收稿日期:2018-07-03,修回日期:2018-10-18)