

# 同型半胱氨酸和 C 反应蛋白 与 2 型糖尿病大血管病变的关系研究

孙卫华, 张晓梅, 李晓丽, 时照明, 裴晓艳, 吴道爱

**[摘要]** **目的:**探讨血浆同型半胱氨酸(Hcy)和 C 反应蛋白(CRP)与 2 型糖尿病大血管病变的关系。**方法:**免疫比浊法检测正常对照组(30 名)、单纯糖尿病组(32 例)及糖尿病大血管病变组(31 例)血浆 Hcy 和 CRP 水平,观察其水平变化与糖尿病大血管病变的关系。**结果:**糖尿病大血管病变组和单纯糖尿病组血浆 Hcy 和 CRP 均明显高于正常对照组( $P < 0.01$ ),单纯糖尿病组 Hcy 和 CRP 均显著低于糖尿病大血管病变组( $P < 0.01$ );logistic 回归分析显示收缩压、舒张压、糖化血红蛋白、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白、Hcy 和 CRP 均与动脉粥样硬化的发生相关。**结论:**2 型糖尿病大血管病变患者血浆 Hcy 和 CRP 水平明显升高,消除动脉粥样硬化的危险因素如减轻体质量、控制血糖、纠正脂代谢紊乱、增强胰岛素敏感性、降血压等综合治疗可预防和延缓动脉粥样硬化的发生。

**[关键词]** 糖尿病性血管病;同型半胱氨酸;C 反应蛋白;大血管病变

**[中国图书资料分类法分类号]** R 587.2 **[文献标志码]** A

## The relationship between the levels of homocysteine and C-reactive protein and macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus

SUN Wei-hua, ZHANG Xiao-mei, LI Xiao-li, SHI Zhao-ming, PEI Xiao-yan, WU Dao-ai

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the relationship between the levels of homocysteine (Hcy) and C-reactive protein (CRP) and macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus. **Methods:** The levels of plasma Hcy and CRP in control group (30 cases), simple diabetes mellitus group (32 cases) and diabetic macroangiopathy group (31 cases) were detected using immunoturbidimetry. The relationship between the levels of Hcy and CRP and diabetic macroangiopathy was analyzed. **Results:** The levels of plasma Hcy and CRP in simple diabetes mellitus and diabetic macroangiopathy group were significantly higher than those in control group ( $P < 0.01$ ), the levels of plasma Hcy and CRP in simple diabetes mellitus group were significantly lower than those in and diabetic macroangiopathy group ( $P < 0.01$ ). Logistic regression analysis showed that the levels of systolic blood pressure, diastolic blood pressure, HbA1c, triglyceride, total cholesterol, high density lipoprotein, Hcy and CRP were correlated to atherosclerosis. **Conclusions:** The levels of plasma Hcy and CRP in type 2 diabetic patients with macroangiopathy increased significantly. The treatment with losing body mass, controlling blood glucose, correcting lipid metabolism disorder, increasing insulin sensitivity reducing blood pressure can prevent and delay the occurrence of atherosclerosis.

**[Key words]** diabetic macroangiopathy; homocysteine; c-reactive protein; macroangiopathy

糖尿病大血管病变是糖尿病常见的慢性并发症之一,主要以心、脑、肾等大血管的动脉粥样硬化为主要表现,引起冠心病、缺血性或出血性脑血管病、肾动脉粥样硬化、肢体动脉粥样硬化等。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)的非生理性增高是心血管疾病危险因素,心血管疾病与糖尿病有着共同的病理生理基础即炎症反应。本研究通过检测 2 型糖尿病患者血浆 Hcy、C 反应蛋白(C-reactive protein,

CRP)的水平,观察其水平变化与糖尿病大血管病变间的关系,并探讨其在糖尿病大血管病变发病机制中的作用。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择我院体检中心体检的健康人 30 名为正常对照组(NC 组),男 15 名,女 15 名。同时选择我科 2011 年 10 月至 2012 年 4 月住院的 2 型糖尿病患者 63 例,分为单纯糖尿病组(DM1 组, 32 例,男 13 例,女 19 例)和糖尿病大血管病变组(DM2 组, 31 例,男 16 例,女 15 例)。糖尿病大血管病变组包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑血管病变、大动脉粥样硬化者,患者均通过动脉彩超检测大

动脉如颈动脉或双侧股动脉等多发斑块,或胸部 X 线片示主动脉粥样硬化、头颅 CT、磁共振、磁共振血管造影及下肢 CT 血管造影检查,确诊为动脉粥样硬化者。

1.2 研究方法 对所有研究对象采集清晨空腹肘静脉全血 6 ml,分别置于肝素及乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中各 3 ml,将肝素抗凝管送至我院生化室检测肝功能、肾功能、空腹血糖(FPG)及血脂;EDTA 抗凝管静置 10~20 min 后 4 000 r/min 离心 10 min,收集上清液,置于 -20 °C 冰箱冻存,待测 Hcy、CRP。免疫比浊法检测血浆中 Hcy、CRP,试剂盒均为北京九强生物技术有限公司产品。

1.3 统计学方法 采用方差分析和  $q$  检验、 $t$  检验和 logistic 回归分析。

## 2 结果

NC 组、DM1 组和 DM2 组年龄差异无统计学意

表 1 3 组研究对象一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	$n$	年龄/岁	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	WHR	SBP/mmHg	DBP/mmHg	HbA1c/%	FPG/(mmol/L)
NC 组	30	58.80 ± 14.31	22.51 ± 3.44	0.85 ± 0.06	135 ± 11	70 ± 18	—	4.65 ± 0.53
DM1 组	32	57.94 ± 8.14	25.12 ± 3.26*	0.92 ± 0.06**	148 ± 27	102 ± 15	8.67 ± 1.53	9.87 ± 4.56**
DM2 组	31	56.68 ± 13.54	24.76 ± 4.56*	0.91 ± 0.05**	156 ± 35**	108 ± 24**	10.32 ± 1.18	10.53 ± 3.18**
$F$	—	0.23	4.25	13.55	4.89	4.98	4.78 <sup>#</sup>	29.73
$P$	—	>0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
$MS_{组内}$	—	149.917	14.405	0.003	698.422	712.353	—	10.624

  

分组	$n$	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL/(mmol/L)	CRP/(mg/L)	Hcy/(μmol/L)
NC 组	30	4.42 ± 0.81	1.55 ± 0.80	1.37 ± 0.36	1.43 ± 0.68	5.84 ± 0.98
DM1 组	32	5.02 ± 0.82**	1.95 ± 1.00	1.17 ± 0.23**	4.49 ± 0.40**	9.50 ± 2.06**
DM2 组	31	5.54 ± 0.89* $\Delta\Delta$	2.56 ± 0.96* $\Delta$	0.93 ± 0.27* $\Delta\Delta$	14.58 ± 3.30* $\Delta\Delta$	13.36 ± 7.18* $\Delta\Delta$
$F$	—	68.56	9.22	17.58	379.73	22.76
$P$	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
$MS_{组内}$	—	0.750	0.858	0.084	3.834	18.955

$q$  检验:与 NC 组比较 \* $P$  < 0.05, \*\* $P$  < 0.01; 与 DM1 组比较  $\Delta P$  < 0.05,  $\Delta\Delta P$  < 0.01; # 示  $t$  值

## 3 讨论

糖尿病大血管病变以机体内大动脉粥样硬化为主要表现,而炎症反应导致血管损伤的过程是动脉粥样硬化发生、发展的原因之一。2 型糖尿病可能是由细胞因子介导的一种炎症反应,患者处于一种慢性低度炎症状态。心血管疾病往往始于动脉粥样硬化,基于慢性炎症在介导 2 型糖尿病及心血管疾病病理生理中均有重要作用<sup>[1]</sup>,本研究选择心血管系统疾病的重要独立危险因素 Hcy 和 CRP 在 2 型

义( $P$  > 0.05)。DM1 和 DM2 组体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)均高于 NC 组( $P$  < 0.05)。DM1 组和 DM2 组 BMI、WHR、SBP、DBP 差异均无统计学意义( $P$  > 0.05)。NC 组 FPG 均明显低于 DM1 和 DM2 组( $P$  < 0.01); DM2 组糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、Hcy、CRP 显著高于 DM1 组和 NC 组( $P$  < 0.01)(见表 1)。糖尿病大血管病变相关因素 logistic 回归分析显示 SBP、DBP、HbA1c、TC、TG、高密度脂蛋白(HDL)、Hcy、CRP 与动脉粥样硬化发生相关( $\beta$  分别为 0.836、0.562、0.655、0.842、0.624、-2.520、0.398、0.766; OR 分别为 2.245、2.124、1.924、2.320、1.866、1.080、1.488、2.152;  $P$  < 0.05),HDL 为保护因素。

糖尿病大血管病变人群中联合检测。

Hcy 是一种含硫氨基酸,其生理作用是维持含硫氨基酸的平衡,在叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 的参与下在亚甲基四氢叶酸还原酶作用下转变为蛋氨酸,也可在维生素 B<sub>6</sub> 参与下进入转硫化途径代谢为胱硫醚。本研究中糖尿病患者的 Hcy 水平较 NC 组升高,可能与 Hcy 代谢过程中的关键酶的基因突变或维生素 B 族及叶酸缺乏或肾脏功能受损导致排泄减少有关。近年来应用不依赖于血压的心-踝指数评价动脉粥样硬化,有血管疾病的人群 Hcy 水平显著高

于无血管疾病者,且 Hcy 与心 - 踝指数显著相关,说明 Hcy 与动脉粥样硬化相关<sup>[2]</sup>。本试验 DM2 组 Hcy 水平较 DM1 组明显升高,提示 Hcy 参与了动脉粥样硬化的形成。Hcy 可以增加自由基活性,诱导过氧化氢的产生,降低一氧化氮活性,直接损伤血管内皮<sup>[3]</sup>。通过促进平滑肌细胞生长因子的合成而促进平滑肌细胞增殖,影响血管壁的结构。Hcy 对内皮和平滑肌细胞毒性作用使二磷酸腺苷增多而增加血小板的聚合力,消耗抗凝血因子Ⅲ和促凝血因子Ⅶ、X 影响血液凝固系统,使凝血酶产生增多,促进血栓形成。Zhang 等<sup>[4]</sup>发现 Hcy 可上调内皮细胞的血小板源性生长因子水平激活平滑肌细胞。

2 型糖尿病患者存在急性应答反应,CRP 是非特异性急性时相反应蛋白,本研究结果显示,2 型糖尿病患者血浆 CRP 水平升高,DM2 组血浆 CRP 水平较 NC 组明显升高,提示 CRP 亦参与了动脉粥样硬化的形成。研究<sup>[5-6]</sup>表明,CRP 不仅仅是由肝细胞在应答炎症时合成分泌的,肝外的其他组织与细胞亦分泌 CRP,动脉管壁的细胞中存在 CRP,粥样斑块中也发现 CRP mRNA 和蛋白表达的增高,斑块内膜中巨噬细胞和平滑肌细胞也有 CRP 的表达,CRP 直接作用于血管内皮细胞或通过免疫与炎症反应中的其他因素相互作用导致糖尿病患者血管炎症反应。CRP 可降低一氧化氮合成酶活性与表达而损伤血管内皮细胞<sup>[7]</sup>。

本研究糖尿病大血管病变相关因素 logistic 回归分析结果显示,SBP、DBP、HbA1c、TG、TC、HDL、Hcy 和 CRP 与动脉粥样硬化的发生相关,HDL 为保护因素。提示长期高血糖和高血压是导致动脉粥样硬化的危险因素。胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷是 2 型糖尿病发病机制的两个要素。胰岛素抵抗导致外周组织对胰岛素的敏感性降低,胰岛素的生理作用下降,糖代谢紊乱。胰岛素抵抗患者往往伴有肥胖和脂代谢异常。本研究显示糖尿病患者的 BMI、WHR、TC、TG、FPG 均高于 NC 组。长期高血糖环境下,Hcy 和 CRP 可共同通过氧化应激损伤内皮功能,血管内皮暴露于糖基化终末产物进一步损伤内皮,因此,糖尿病可促进血管的炎症反应。高血糖除影响细胞内的氧化还原反应外,还与细胞外脂蛋白

的氧化增强有关,Hcy 也可促进低密度脂蛋白系统的修饰,促使泡沫细胞形成。可见,Hcy 和 CRP 水平的增高是代谢紊乱的结果。脂代谢异常、高血糖和高水平 Hcy 可通过内质网应激导致动脉粥样硬化的发生。服用降脂药物可降低低密度脂蛋白和 CRP 水平,稳定斑块,增高 HDL 水平,保护大血管<sup>[8]</sup>。

综上,降低 Hcy 和 CRP 水平可预防和延缓糖尿病患者动脉粥样硬化的发生。需要减轻体质量,控制血糖,纠正脂代谢紊乱,增强胰岛素敏感性、降血压等综合治疗。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Kataoka Y, Shao M, Wolski K, *et al.* Multiple risk factor intervention and progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2013, 20(2):209-217.
- [2] Wang H, Liu J, Wang Q, *et al.* Descriptive study of possible link between cardioankle vascular index and homocysteine in vascular-related diseases[J]. *BMJ Open*, 2013, 25, 3(3):e002483.
- [3] Mezei C, Schumann J, Wagner A, *et al.* Effects of homocysteine on the levels of caveolin-1 and eNOS in caveolae of human coronary artery endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 190 (2): 256-263.
- [4] Zhang D, Chen Y, Xie X, *et al.* Homocysteine activates vascular smooth muscle cells by DNA demethylation of platelet-derived growth factor in endothelial cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(4):487-496.
- [5] Wilson AM, Swan JD, Ding H, *et al.* Widespread vascular production of C-reactive protein(CRP) and a relationship between serum CRP, plaque CRP and intimal hypertrophy [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 191(1):175-181.
- [6] Rietzschel E, De Buyzere M. High-sensitive C-reactive protein: universal prognostic and causative biomarker in heart disease? [J]. *Biomark Med*, 2012, 6(1):19-34.
- [7] Singh U, Devaraj SJ, Vasquez-Vivar, *et al.* C-reactive protein decreases endothelial nitric oxide synthase activity via uncoupling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(6):780-791.
- [8] Guo S, Wang R, Yang Z, *et al.* Effects of atorvastatin on serum lipids, serum inflammation and plaque morphology in patients with stable atherosclerotic plaques [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(6): 1069-1074.

(本文编辑 刘梦楠)