

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.06.023

文章编号: 1005-8982(2017)06-0110-05

糖化白蛋白对糖尿病合并急性脑梗死患者 同型半胱氨酸水平的影响

冯小萌¹, 纪蒙²

(首都医科大学附属北京朝阳医院 1.内分泌科, 2.神经内科, 北京 100020)

摘要:目的 探讨糖化白蛋白(GA)对糖尿病合并急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响。
方法 选取糖尿病合并急性脑梗死患者 236 例,分为 A、B 两组。A 组 GA<17.0%, 93 例;B 组 GA≥17.0%, 143 例。比较两组基本临床资料及血浆 Hcy 水平。**结果** 两组 GA 和空腹血糖比较,差异有统计学意义($P<0.05$),B 组 GA 和空腹血糖水平较 A 组升高。A 组血浆 Hcy 水平为 14.91(11.47, 20.24) μmol/L, B 组血浆 Hcy 水平为 16.22(12.40, 25.13) μmol/L, 两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),B 组血浆 Hcy 水平较 A 组升高。血浆 Hcy 水平与 GA、空腹血糖呈正相关,而与总胆固醇呈负相关。GA 升高是血浆 Hcy 水平升高的独立相关因素。
结论 高 GA 水平的糖尿病合并急性脑梗死患者血浆 Hcy 升高。

关键词: 糖尿病;脑梗死;糖化白蛋白;同型半胱氨酸

中图分类号: R587.1;R743.3

文献标识码: A

Effects of glycated albumin on homocysteine in diabetic patients complicated with acute cerebral infarction

Xiao-meng Feng¹, Meng Ji²

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Neurology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of glycated albumin (GA) on homocysteine in diabetic patients complicated with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 236 acute cerebral infarction patients with diabetes were chosen and divided into group A (93 case, GA < 17.0%) and group B (143 cases, GA ≥ 17.0%). Height, weight, blood pressure, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose, glycated albumin, and plasma homocysteine were detected and compared. **Results** The levels of glycated albumin and fasting blood glucose were significantly higher in the group B compared with the group A ($P<0.05$). The level of homocysteine was 14.91 (11.47, 20.24) μmol/L in the group A and 16.22 (12.40, 25.13) μmol/L in the group B, there was significant difference ($P<0.05$). The level of homocysteine was positively correlated with the levels of GA and fasting blood glucose, but negatively associated with the level of total cholesterol. GA elevation was an independent factor related to increased plasma homocysteine level. **Conclusions** The plasma level of homocysteine increases in diabetic patients with acute cerebral infarction who have high glycated albumin level.

Keywords: diabetes mellitus; cerebral infarction; glycated albumin; homocysteine

糖尿病是脑梗死的独立危险因素之一。糖尿病患者易伴发脑梗死,且病情重、预后差,但机制尚未

完全明了。糖尿病患者脑梗死的发作和严重程度与血糖控制水平及血浆同型半胱氨酸水平有关。糖化

收稿日期: 2016-10-13

[通信作者] 纪蒙, E-mail: mm_780815@sina.com; Tel: 13810126034

白蛋白 (glycated albumin, GA) 反映体内近 2~3 周的血糖水平,与糖化血红蛋白相比,能较早地发现血糖改变,轻微的血糖变化也能较好地反映出来。GA 有多方面的致血管病变的病理作用,被认为是冠状动脉粥样硬化性疾病的独立危险因素。另外,血浆同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy) 水平升高也是脑梗死的一个独立危险因素,其不仅与脑梗死发病有关,更与脑梗死严重程度和预后有关。但既往探讨 GA 对脑血管病及血浆 Hcy 水平影响的文章甚少,本研究现探讨 GA 对糖尿病合并急性脑梗死患者血浆 Hcy 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 5 月 - 2015 年 12 月首都医科大学附属北京朝阳医院神经内科既往糖尿病史明确的急性脑梗死住院患者 236 例。所有患者于发病 24 h 内就诊,脑梗死诊断符合第 4 届全国脑血管病学术会议制定的诊断标准,且均经头颅 CT、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查证实。糖尿病诊断符合 1999 年世界卫生组织诊断标准。排除标准:① 心源性或其他原因的脑栓塞;② 脑出血、蛛网膜下腔出血、脑肿瘤;③ 甲状腺功能异常或其他内分泌疾病;④ 肝硬化、肾病综合征或其他严重肝肾功能不全;⑤ 近 3 个月内使用糖皮质激素、免疫抑制剂等影响糖、脂代谢的药物;⑥ 严重感染、创伤或肿瘤;⑦ 免疫性疾病;⑧ 其他系统严重疾病。

1.2 实验方法

本研究采取横断面调查的研究方法。纳入患者入院后采集病史,测量血压,于第 2 天禁食 10 h 后清

晨空腹经肘静脉抽血查血糖、血脂、GA 和 Hcy。GA 的定量测定使用液态酶法。Hcy 水平的测定应用循环酶法。生化指标及 GA 检测使用 Synchron DXC 800 全自动分析仪 (美国贝克曼库尔特有限公司), Hcy 检测使用 DADE Dimension Rxl Max 全自动分析仪 (德国西门子公司),以上检验均于北京朝阳医院中心实验室进行。根据 GA 水平将 236 例患者分为 A、B 两组:A 组 GA<17.0%, 93 例;B 组 GA≥17.0%, 143 例。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,正态分布计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用 t 检验;非正态分布计量资料以中位数 (四分位数间距) [M (Q₂₅, Q₇₅)] 表示,用 Mann-Whitney U 检验;计数资料用率或百分比表示,用 χ^2 检验。相关分析用 Spearman 相关及多元逐步回归, P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

A、B 两组患者年龄、性别、是否吸烟饮酒、体重指数、血压、血脂等方面比较,差异无统计学意义 (P>0.05)。两组糖化白蛋白和空腹血糖经比较,差异有统计学意义 (P<0.05)。B 组糖化白蛋白和空腹血糖水平较 A 组升高。见表 1。

2.2 血浆 Hcy 水平比较

A 组血浆 Hcy 水平与 B 组比较,经 Mann-Whitney U 检验,差异有统计学意义 (P<0.05), B 组血浆 Hcy 水平较 A 组升高。见表 1。

2.3 各项临床指标与血浆 Hcy 的相关性分析

对糖尿病合并急性脑梗死患者的各项指标与血

表 1 两组临床指标比较

组别	糖化白蛋白 / [% (M, Q ₂₅ , Q ₇₅)]	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	吸烟 (是 / 否 / 例)	饮酒 (是 / 否 / 例)	体重指数 / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	收缩压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
A 组 (n=93)	16.30 (16.20, 16.70)	57.95±9.78	62/31	70/23	63/30	25.52±3.32	168.59±7.64	72.30±10.52
B 组 (n=143)	19.30 (17.80, 21.90)	56.20±10.24	102/41	118/25	92/51	25.65±2.48	167.39±7.07	70.25±11.13
$\chi^2/t/Z$ 值	-12.980	1.306	0.582	1.834	0.287	-0.338	1.234	1.414
P 值	0.000	0.193	0.447	0.176	0.590	0.735	0.218	0.159
组别	空腹血糖 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	总胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	高密度脂蛋白胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	低密度脂蛋白胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	三酰甘油 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Hcy / (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)		
A 组 (n=93)	6.17±0.97	4.82±1.12	1.09±0.29	2.78±0.77	1.34 (1.10, 1.86)	14.91 (11.47, 20.24)		
B 组 (n=143)	8.23±1.68	5.01±1.17	1.06±0.25	2.96±0.79	1.47 (0.99, 2.31)	16.22 (12.40, 25.13)		
$\chi^2/t/Z$ 值	-10.702	-1.265	0.914	-1.744	-0.547	-2.169		
P 值	0.000	0.207	0.361	0.083	0.584	0.030		

浆 Hcy 水平进行 Spearman 相关分析,提示 GA、空腹血糖与血浆 Hcy 水平呈正相关,而总胆固醇与血浆 Hcy 水平呈负相关。在本研究中,血浆 Hcy 为非正态分布,取自然对数后 ln Hcy 呈正态分布。以 ln Hcy 为因变量,二元相关分析中有统计学意义的因素,如:GA、空腹血糖、总胆固醇作为自变量,引入标准 = 0.05,排除标准 = 0.10,进行多元逐步回归分析,发现 GA 升高是血浆 Hcy 水平升高的独立相关因素(调整 $r^2=0.086$, $F=12.016$, $P=0.000$)。见表 2、3。

表 2 血浆 Hcy 水平与各临床指标的相关性分析

变量	r 值	P 值	变量	r 值	P 值
糖化白蛋白	0.183	0.005	空腹血糖	0.162	0.013
年龄	0.013	0.838	总胆固醇	-0.138	0.034
体重指数	0.088	0.176	高密度脂蛋白胆固醇	0.041	0.527
收缩压	0.028	0.670	低密度脂蛋白胆固醇	-0.111	0.088
舒张压	-0.007	0.914	三酰甘油	-0.034	0.598

表 3 血浆 Hcy 水平与各临床指标的多元逐步回归分析

变量	b	S _e	b'	95%CI		P 值
				下限	上限	
常数	2.347	0.192	-	1.969	2.726	0.000
糖化白蛋白 (mmol/L)	0.039	0.009	0.288	0.022	0.056	0.000
总胆固醇 (mmol/L)	-0.059	0.025	-0.148	-0.109	-0.010	0.020

3 讨论

脑梗死是由于各种原因引起的脑部血液供应障碍,导致局部脑组织发生缺血、缺氧及坏死,从而产生相应神经功能障碍的疾病。糖尿病是脑梗死发病的独立危险因素之一。糖尿病患者脑梗死的发病率 >6.0%,比相同年龄组无糖尿病史的发病率高 2~4 倍^[1],且脑梗死病情重,梗死面积大,治疗效果差,病死率高,容易反复发作^[2];血糖水平越高,评分越高,脑梗死越严重^[3]。既往有许多大型临床试验证实,强化降糖可以明显降低糖尿病患者的脑血管并发症发生率^[4],但机制尚不完全明确。

GA 是一种糖化蛋白,利用血清糖化白蛋白与血清白蛋白的百分比来表示。受白蛋白的半衰期 17~19 d 影响,GA 的测定反映糖尿病患者近 2~3 周内血糖的总水平。GA 能较早地发现血糖改变,轻微的血糖改变也能较好地反映出来。国内一项多中心研究初步确立中国人正常糖化白蛋白参考值为 11%~17%^[5]。大量实验证实,糖化白蛋白有多方面的致血管病变的病理作用。有回顾性研究表明,糖化白蛋白与糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度有关^[6],提示糖化白蛋白不但是糖代谢的可靠指标,而且在糖尿病致动脉粥样硬化的进程中也发挥重要作用。现有研究发现,GA 是预测 2 型糖尿病是否合并冠状动脉粥样硬化性心脏病的重要指标^[7]。一项糖尿病患者的横断面研究认为,是糖化白蛋白,而不是糖化血红蛋白,与 2 型糖尿病患者冠状动脉粥样硬化性心脏病的发

生及严重程度有关;与对照组相比,冠状动脉粥样硬化性心脏病组血清糖化白蛋白水平显著升高,血清糖化白蛋白水平与冠状动脉病变数相关,糖化白蛋白 $\geq 19\%$ 是冠状动脉粥样硬化性心脏病的独立危险因素^[8];甚至在非糖尿病患者中,糖化白蛋白与冠状动脉粥样硬化性心脏病的冠状动脉血管病变数仍然有关^[9]。因此无论在糖尿病人群,还是糖耐量正常人群,糖化白蛋白都是冠状动脉粥样硬化性疾病的独立危险因素^[10],并对冠状动脉病变程度有预测价值^[11]。

研究表明,高 Hcy 血症与糖尿病大血管病变明显相关,被认为是糖尿病大血管病变的危险因素^[12]。Hcy 可能通过各种机制,如损害血管基质、加重对动脉壁内皮的氧化损伤、促进血管平滑肌的增殖、影响血管运动调节、降低蛋白 C 活性、诱发凝血酶的产生及血小板聚集等,促进动脉粥样硬化及血栓形成^[13],是发生动脉粥样硬化的重要危险因素,是脑梗死主要发病原因之一。研究显示,约 40% 的脑梗死与高 Hcy 血症相关^[14]。血浆 Hcy 水平与脑梗死发病风险呈正相关^[15];血浆 Hcy 每升高 5 $\mu\text{mol/L}$,脑梗死风险增加 59%,而 Hcy 每降低 3 $\mu\text{mol/L}$,可降低脑梗死风险约 24%^[16]。随着脑梗死病情加重,Hcy 水平逐渐升高^[17]。高 Hcy 水平不利于脑梗死患者神经功能和日常生活的康复^[18]。以上研究提示,Hcy 不仅与脑梗死发病有关,更与脑梗死严重程度和预后有关。

在既往研究中,探讨糖尿病患者 GA 水平对急性脑梗死发作及血浆 Hcy 水平影响的文章甚少。本课

题组既往研究显示,GA升高为老年糖尿病患者再发脑梗死的独立危险因素,提示GA在脑梗死的发病中发挥重要作用^[19]。本研究选择GA<17%作为糖尿病患者血糖控制良好的标准,通过对于不同GA水平糖尿病合并急性脑梗死患者血浆Hcy水平的比较,为GA水平对糖尿病患者脑梗死发病的影响提出新的理论依据。本研究首次提出,GA≥17.0%的糖尿病患者发生急性脑梗死时较GA<17.0%的糖尿病患者血浆Hcy水平升高;且GA与Hcy水平呈正相关,GA升高为糖尿病合并急性脑梗死患者血浆Hcy水平升高的独立相关因素。以上结果提示,糖尿病患者在血糖控制不佳、GA升高时,可能导致Hcy水平升高,脑梗死更易发生,且病情更重,预后更差。考虑其机制可能与GA通过影响代谢、炎症,以及氧化应激等途径引起心脑血管病变的发生有关。并且体外实验提示,GA可通过影响细胞内的糖代谢而抑制大鼠胰岛β细胞分泌胰岛素^[20],加重代谢紊乱。GA可导致血管壁的氧化应激,干扰胆固醇代谢,影响高密度脂蛋白胆固醇的抗炎作用,抑制胆固醇的逆向转运^[21],损伤内皮细胞功能,加速血管平滑肌细胞的增殖和迁移。

本研究表明,在糖尿病合并急性脑梗死的患者中,GA升高为血浆Hcy水平升高的独立相关因素。考虑原因有以下几方面:①糖尿病患者血糖控制不佳出现胃肠功能紊乱,导致B族维生素及叶酸缺乏;②Hcy代谢过程中关键酶的基因突变;③糖尿病血糖控制不佳时肾脏功能受损,导致Hcy排泄受限;④血浆Hcy水平与胰岛素水平呈负相关^[22],高血糖造成糖毒性抑制胰岛功能,使胰岛素分泌减少,血浆Hcy水平升高;⑤糖尿病存在周围组织细胞胰岛素作用障碍,对Hcy调节作用下降,从而引起继发性的Hcy代谢障碍。

本研究的局限性主要有以下几方面:①笔者的研究对象主要是糖尿病发生急性脑梗死的患者,可能不能直接推导到其他人群;②笔者的研究样本量相对较小,不能完全除外一些混杂因素对研究结果的影响;③笔者的研究是一种横断面研究,不能确定研究因素的因果关系,但其可能会形成一种有效的假设,为进一步的前瞻性随机对照研究提供依据。

综上所述,高GA水平的糖尿病合并急性脑梗死患者,血浆Hcy水平升高,提示糖尿病患者血糖控制不佳时,脑梗死的风险增大,病情加重,预后更差。因此在临床中,加强血糖控制,降低糖化白蛋白水平,

对降低血浆Hcy水平,降低脑梗死发病风险,减轻脑梗死严重程度并改善脑梗死预后意义重大。

参 考 文 献:

- [1] 叶强. 老年糖尿病患者脑梗死原因及预后分析[J]. 临床合理用药, 2012, 5(3c): 94-95.
- [2] MURANYI M, FUJIOKA M, HE Q, et al. Diabetes cell death often transient focal cerebral ischemia[J]. Diabetes, 2003, 52(2): 481-486.
- [3] 周茵, 刘英, 林亚新. 急性脑卒中患者血糖水平的动态变化[J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5(6): 1028-1030.
- [4] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38[J]. BMJ, 1998, 317(7160): 703-713.
- [5] 周健, 李红, 杨文英, 等. 糖化血清白蛋白正常参考值的多中心临床研究[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(6): 469-472.
- [6] SONG S O, KIM K J, LEE B W, et al. Serum glycated albumin predicts the progression of carotid arterial atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2012, 225(2): 450-455.
- [7] 苏仕月, 李结华. 糖化白蛋白、糖化血红蛋白对2型糖尿病合并冠心病预测作用的研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(2): 174-176.
- [8] PU L J, LU L, SHEN W F, et al. Increased serum glycated albumin level is associated with the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients[J]. Circ J, 2007, 71: 1067-1073.
- [9] HAO Y P, MA X J, ZHOU M, et al. Associations of glycated albumin level with coronary artery disease [J]. National Medical Journal of China, 2012, 92(30): 2095-2098.
- [10] 尹俊萍, 翟淑景. 糖化白蛋白和同型半胱氨酸与冠心病的关系分析[J]. 河北医药, 2015, 37(4): 534-535.
- [11] 高胜利, 周秀丽, 伍熙, 等. 血清糖化白蛋白和同型半胱氨酸与冠状动脉病变的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(9): 886-888.
- [12] OZMEN B, OZMEN 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: 279-286.
- [13] HANKEY G, EIKELBOOM J. Homocysteine and vascular disease[J]. Lancet, 1999, 354(9176): 407-413.
- [14] FORTIN L J, GENEST J. Measurement of homocysteine in the prediction of arteriosclerosis[J]. Clin Biochem, 1995, 28: 1552-1621.
- [15] CUILLIAMS T G. Homocysteine a risk factor for vascular diseases: guidelines for the clinical practice[J]. JAMA, 2004, 7: 11-24.
- [16] WALD D S, LAW M, MORRIS J K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. BMJ, 2002, 325: 1202-1206.
- [17] 刘杏瑜. 急性脑梗死患者同型半胱氨酸、C反应蛋白及血糖水平

- 相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(11): 17-18.
- [18] 谈晓牧. 高同型半胱氨酸血症对急性脑梗死近期预后的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2005, 13(2): 103-106.
- [19] 冯小萌, 纪蒙, 王广. 糖化白蛋白对老年糖尿病患者再发脑梗死的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2016, 39(5): 440-443.
- [20] SHIRAKI T, MIURA Y, SAWADA T, et al. Glycated albumin suppresses glucose-induced insulin secretion by impairing glucose metabolism in rat pancreatic β -cells[J]. Nutrition and Metabolism, 2011, 8: 20.
- [21] OKUDA L S, CASTILHO G, ROCCO D D, et al. Advanced glycosylated albumin impairs HDL anti-inflammatory activity and primes macrophages for inflammatory response that reduces reverse cholesterol transport[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1821: 1485-1492.
- [22] 杨国庆, 陆菊明, 柳红芳, 等. 吡咯列酮对胰岛素抵抗大鼠血浆同型半胱氨酸水平的影响[J]. 中华内科杂志, 2004, 41: 34-38.

(童颖丹 编辑)