

尿 8-羟基脱氧鸟苷在 2 型糖尿病及糖尿病合并冠心病患者中的临床意义

高瑞霄 姚朱华 冯凭 唐亮

【摘要】 目的 观察糖尿病患者及糖尿病合并冠心病患者尿 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)水平。**方法** 来自天津医科大学总医院住院患者及健康体检中心体检人群 150 名,分为糖尿病组(50 例,其中男性 25 例,女性 25 例),糖尿病合并冠心病组(50 例,其中男性 25 例,女性 25 例),正常对照组(50 名,其中男性 25 名,女性 25 名)。收集 24 h 尿,通过竞争酶联免疫吸附法定量检测尿液中 8-OHdG 含量,苦味酸法测定尿肌酐浓度,采用酶法测定血脂、血糖、肾功能,高效液相法测定糖化血红蛋白(HbA1c),Clauss 法测定纤维蛋白原(FIB)。**结果** 与正常对照组[(6.97 ± 2.13) ng/mgCr]相比,糖尿病组[(12.26 ± 3.57) ng/mgCr]及糖尿病合并冠心病组[(14.41 ± 2.84) ng/mgCr]尿 8-OHdG 水平较高,同时糖尿病合并冠心病组显著高于糖尿病组(P 均 > 0.05)。糖尿病及糖尿病合并冠心病组收缩压、腰围、体重指数、HbA1c、空腹血糖、负荷后 2 h 血糖、甘油三酯、FIB 水平显著高于正常对照组(P 均 < 0.01),高密度脂蛋白-胆固醇水平低于正常对照组(P < 0.05);糖尿病合并冠心病组 HbA1c、负荷后 2 h 血糖、FIB 水平显著高于糖尿病组(P 均 < 0.01);尿 8-OHdG 水平与收缩压、腰围、体重指数、甘油三酯、FIB、HbA1c、空腹血糖、负荷后 2 h 血糖呈正相关;经多元逐步回归分析,HbA1c 对尿 8-OHdG 水平有显著性影响(P < 0.001)。**结论** 糖尿病及合并冠心病患者尿 8-OHdG 水平升高;尿 8-OHdG 可能成为评价糖尿病性动脉粥样硬化程度的新指标。

【关键词】 8-羟基脱氧鸟苷;糖尿病;冠心病;动脉粥样硬化;氧化应激

The clinical significance of urinary 8-hydroxy deoxyguanosine in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic patients with coronary heart disease Gao Ruixiao*, Yao Zhuhua, Feng Ping, Tang Liang.

* Department of Internal Medicine, Tianjin HaiHe Hospital, Tianjin 300350, China

Corresponding author: Yao Zhuhua, Email: tjzhpci@163.com

【Abstract】 Objective To study the level of urinary 8-hydroxy deoxyguanosine (8-OHdG) in type 2 diabetic patients with or without coronary heart disease. **Methods** 150 cases were selected from hospitalized patients and the physical examination center in the General Hospital of Tianjin Medical University and were divided into diabetic group ($n = 50$, male 25, female 25), diabetic patients with coronary heart disease group ($n = 50$, male 25, female 25) and healthy control group ($n = 50$, male 25, female 25). 24 hours urine were collected, then urinary 8-OHdG was tested with enzyme linked immunosorbent assay, and urine creatinine was tested with trinitrophenol method. Blood glucose, creatinine, uric acid and blood urea nitrogen with enzymatic method, and HbA1c with HPLC method, and fibrinogen (FIB) with Clauss method were also tested. **Results** Compared with normal control group[(6.97 ± 2.13) ng/mgCr], urinary 8-OHdG was increased in diabetes group [(12.26 ± 3.57) ng/mgCr] and diabetic coronary heart disease group [(14.41 ± 2.84) ng/mgCr]. While compared with diabetes group, urinary 8-OHdG was significantly elevated in diabetic coronary heart disease group. Compared with healthy control group, the level of systolic blood pressure, body mass index, HbA1c, fasting blood glucose, 2 hour postprandial blood glucose, triglyceride and fibrinogen were significantly higher in diabetic group and diabetic coronary heart disease group (all P < 0.01), and the level of high density lipoprotein -cholesterol was lower (P < 0.05). Compared with diabetes group, the level of HbA1c, 2 h postprandial blood glucose and fibrinogen were significantly higher in

diabetic coronary heart disease group (all $P < 0.01$). Urinary 8-OHdG was positively related to systolic blood pressure, waist circumference, body mass index, triglyceride, fibrinogen, HbA1c, fasting plasma glucose and 2 h postprandial blood glucose. After stepwise regressive analysis, HbA1c had significant effect on the levels of urinary 8-OHdG ($P < 0.001$). **Conclusions** The level of urinary 8-OHdG is increased in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic patients with coronary heart disease. Urinary 8-OHdG might be a new marker for evaluating diabetic atherosclerosis.

【Key words】 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine; Diabetes mellitus; Coronary heart disease; Atherosclerosis; Oxidative stress

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 295-299)

糖尿病是一种严重影响人类健康的全球性公共卫生问题,其患病率逐年升高,我国糖尿病患者人数位居世界第二。2 型糖尿病已成为世界上第三大危害人类健康的疾患,它影响 2 型糖尿病患者的生活质量并对患者的生命构成威胁。糖尿病与动脉粥样硬化关系密切,表现为糖尿病患者出现动脉粥样硬化的时间早、程度重和预后差,糖尿病患者中 52.5% 直接死于心血管疾病^[1-2]。糖尿病及糖尿病心血管病变与氧化应激密切相关,8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)是目前国际上公认的一种新型评价 DNA 氧化损伤和氧化应激状态的敏感指标^[3]。文献指出冠状动脉粥样硬化患者血清 8-OHdG 水平升高,8-OHdG 可能成为提示冠状动脉粥样硬化的独立因素^[4]。但尿 8-OHdG 水平与动脉粥样硬化的关系尚未有报道,尿中 8-OHdG 含量与细胞内 DNA 氧化损伤程度相关,尿中 8-OHdG 的含量比较稳定,检测重复性好,不受空气氧化影响,可以实现无创性检测。因此本研究旨在观察 2 型糖尿病及糖尿病合并冠心病患者尿 8-OHdG 水平的变化。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2008 年 10 月至 2012 年 9 月,天津医科大学总医院住院患者及健康查体中心体检人群 150 名,分为糖尿病组($n = 50$),其中男性 25 例,女性 25 例,年龄 42 ~ 72 岁,平均年龄(55.1 ± 10.5)岁;糖尿病合并冠心病组($n = 50$),其中男性 25 例,女性 25 例,年龄 34 ~ 74 岁,平均年龄(58.5 ± 10.6)岁;正常对照组($n = 50$),其中男性 25 例,女性 25 例,年龄 40 ~ 70 岁,平均年龄(52.7 ± 7.7)岁。

参照 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准(并符合 2012 年美国糖尿病协会糖尿病诊断标准),及 2007 年中华医学会心血管病学分会冠心病诊断标准,糖尿病组入选标准:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或口服葡萄糖耐量试验负荷后 2 h 血糖(2 h PG) ≥ 11.1 mmol/L。糖尿病合并冠心病组入选标准:符合上述糖尿病入选标准并满足:(1)以不

稳定型心绞痛就诊,临床表现为运动或自发性胸痛,休息或含服硝酸甘油可迅速缓解,心电图表现:胸痛发作时相邻两个或两个以上导联心电图 ST 段压低或抬高大于 0.1 mV,或 T 波倒置 ≥ 0.2 mV,胸痛缓解后 ST-T 改变可恢复。心肌损伤标志物不升高或未达到心肌梗死水平。(2)经选择性冠状动脉造影术判断至少有一处狭窄,且在 50% 以上,心功能正常。(3)排除心律失常、先天性心脏病、瓣膜性心脏病、肥厚性心脏病者。正常对照组入选标准:空腹血糖 < 6.1 mmol/L 且 2 h PG < 7.8 mmol/L,且无上述冠心病表现。

排除标准:糖尿病慢性并发症,卒中,感染性疾病,出血性疾病,自身免疫性疾病,吸烟,长期服用抗氧化药物、降血脂类药物、非甾体抗炎药、激素或免疫抑制剂及其他影响机体氧化应激状态的药物,肝、肾功能及尿常规、血常规异常,高血钾、低血钾,职业性致癌物接触史、无家族性肿瘤史、无各种良、恶性肿瘤病史,妊娠哺乳,坐位血压 $> 200/110$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)或坐位收缩压 < 100 mmHg,近 3 d 进行剧烈体育运动。

1.2 研究方法 清晨空腹由专人测量身高、体重、血压、腰围,询问并记录年龄、性别、病史、病程。隔夜禁食 12 h,次日 8:00 ~ 9:00 空腹取血测定空腹血糖、HbA1c、纤维蛋白原(FIB)、肾功能;口服 75 g 葡萄糖,行口服葡萄糖耐量试验,于负荷后 2 h 取血,检测 2 h PG,血糖均为葡萄糖氧化酶法测定,酶法测定血脂、血糖、肾功能,高效液相法测定 HbA1c, Clauss 法测定 FIB。留取 24 h 尿于清洁容器中,混匀取 5 ml 分别放置于 5 个 eppendorph 管内, -20°C 保存,集中检测。苦味酸法测定尿肌酐。使用日本 JaICA 公司生产的 8-OHdG 酶联免疫分析试剂盒,采用酶联免疫吸附法定量检测人尿液中的 8-OHdG。全部标本及标准品均为平行双孔试验,结果用尿肌酐校正。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 11.5 统计软件进行统

计学处理,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,行正态性检验及方差齐性检验,方差不齐者采用对数转换,多组间均数比较采用方差分析,进一步多组间比较采用 *LSD-t* 法,变量间的相关分析采用 *Pearson* 相关分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间临床及生化指标比较 3 组间例数、年龄、性别、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、血肌酐、尿酸差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 糖尿病组及糖尿病合并冠心病组收缩压、HbA1c、2 h PG、FIB 水平、腰围、体重指数、甘油三酯、空腹血糖、舒张压、尿素氮水平高于正常对照组 ($P < 0.05$),而高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 水平低于正常对照组 ($P < 0.05$)。糖尿病合并冠心病组 HbA1c、2 h PG、纤维蛋白水平高于糖尿病组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$,表 1)。

2.2 3 组间尿 8-OHdG 水平比较 糖尿病组尿 8-OHdG 为 (12.26 ± 3.57) ng/mgCr,糖尿病合并冠心病组尿 8-OHdG 为 (14.41 ± 2.84) ng/mgCr,正常

对照组尿 8-OHdG 为 (6.97 ± 2.13) ng/mgCr,糖尿病组及糖尿病合并冠心病组均显著高于正常对照组 ($P < 0.001$),且糖尿病合并冠心病组高于糖尿病组 ($P < 0.05$),差异有统计学意义(表 1)。

2.3 尿 8-OHdG 与收缩压、腰围、体重指数等的相关分析 尿 8-OHdG 与收缩压 ($r = 0.343, P < 0.01$)、腰围 ($r = 0.278, P < 0.05$)、体重指数 ($r = 0.307, P < 0.05$)、甘油三酯 ($r = 0.283, P < 0.05$) 存在弱相关,与 FIB ($r = 0.502, P < 0.001$)、HbA1c ($r = 0.685, P < 0.001$)、Lg 空腹血糖 ($r = 0.665, P < 0.001$)、Lg2 h PG ($r = 0.625, P < 0.001$) 存在中等程度的正相关(表 2)。

2.4 尿 8-OHdG 与存在正相关指标的多元逐步回归分析 以尿 8-OHdG 为因变量,其余指标为自变量,经多元逐步回归分析,糖化血红蛋白对尿 8-OHdG 水平有显著性影响 ($P < 0.001$);而收缩压、腰围、体重指数、甘油三酯、FIB、LgFPG、Lg2 h PG 未进入回归方程,对尿 8-OHdG 水平影响较小 ($P > 0.05$),见表 3。

表 1 3 组间尿 8-OHdG 及各项临床、生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (<i>n</i>)	8-OHdG (ng/mgCr)	年龄 (岁)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	腰围 (cm)	体重指数 (kg/m ²)
正常对照组	50	6.97 ± 2.13	52.7 ± 7.7	113 ± 14	73 ± 7	83.9 ± 9.0	24.1 ± 2.5
糖尿病组	50	12.26 ± 3.57 ^a	55.1 ± 10.5	133 ± 18 ^a	80 ± 10 ^c	93.9 ± 12.4 ^b	27.2 ± 4.1 ^b
糖尿病合并冠心病组	50	14.41 ± 2.84 ^{ad}	58.5 ± 10.6	136 ± 15 ^a	79 ± 10 ^c	96.6 ± 10.6 ^a	27.6 ± 2.6 ^b

组别	例数 (<i>n</i>)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HbA1c (%)
正常对照组	50	4.84 ± 0.56	1.22 ± 0.48	1.40 ± 0.27	2.90 ± 0.50	4.8 ± 0.3
糖尿病组	50	5.32 ± 2.44	1.93 ± 0.58 ^b	1.13 ± 0.36 ^c	2.82 ± 0.59	7.1 ± 0.5 ^a
糖尿病合并冠心病组	50	4.86 ± 1.59	1.95 ± 0.75 ^a	1.09 ± 0.36 ^c	2.90 ± 0.48	7.5 ± 0.6 ^{ae}

组别	例数 (<i>n</i>)	LgFPG (mmol/L)	Lg2hPG (mmol/L)	FIB (mg/dl)	血肌酐 (μmol/L)	尿酸 (μmol/L)	尿素氮 (mmol/L)
正常对照组	50	0.62 ± 0.04	0.78 ± 0.05	2.55 ± 0.23	68.45 ± 10.25	328.75 ± 81.04	4.74 ± 1.09
糖尿病组	50	0.91 ± 0.05 ^b	1.19 ± 0.07 ^a	3.13 ± 0.34 ^a	66.30 ± 12.84	307.70 ± 73.53	5.64 ± 1.38 ^c
糖尿病合并冠心病组	50	0.85 ± 0.07 ^b	1.09 ± 0.07 ^{ae}	3.28 ± 0.37 ^{ae}	67.04 ± 17.19	352.35 ± 96.29	5.95 ± 1.59 ^b

注:与正常对照组相比,^a $P < 0.001$,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$;与糖尿病组相比,^d $P < 0.05$,^e $P < 0.01$;8-OHdG:8-羟基脱氧鸟苷;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HbA1c:糖化血红蛋白;FPG:空腹血糖;2 hPG:负荷后 2 h 血糖;FIB:纤维蛋白原;1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 尿 8-OHdG 与其他指标的相关分析		
指标	r 值	P 值
收缩压	0.343	0.007 ^a
舒张压	0.114	0.384
腰围	0.278	0.031 ^a
体重指数	0.307	0.017 ^a
总胆固醇	-0.093	0.478
甘油三酯	0.283	0.029 ^a
HDL-C	-0.194	0.137
LDL-C	-0.095	0.470
纤维蛋白原	0.502	0.000 ^a
血肌酐	-0.239	0.066
尿素氮	0.254	0.050
尿酸	-0.075	0.567
HbA1c	0.685	0.000 ^a
LgFPG	0.665	0.000 ^a
Lg2 hPG	0.625	0.000 ^a

注: ^a 与尿 8-OHdG 存在相关性; 8-OHdG: 8-羟基脱氧鸟苷; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; FPG: 空腹血糖; 2 h PG: 负荷后 2 h 血糖

表 3 多元逐步回归分析筛选出的影响 8-OHdG 水平的指标				
自变量	偏回归系数	标准误	标准化回归系数	t 值 P 值
常数项	-2.897	2.069		-1.400 0.167
HbA1c	2.180	0.316	0.678	6.906 0.000 [*]

注: 8-OHdG: 8-羟基脱氧鸟苷

3 讨论

糖尿病各种慢性并发症的发病机制十分复杂,是多种因子作用的过程。糖尿病患者各种器官的病变均有共同的病理生理表现,即血管腔进行性狭窄,引起有关脏器血供障碍^[5]。Brownlee 等于 2004 年提出糖尿病并发症的统一机制学说——即氧化应激。氧化应激的水平直接影响着大血管病变的程度,氧化应激的程度越重则大血管并发症越严重^[6]。

本实验中,糖尿病组 8-OHdG 水平明显高于正常对照组,糖尿病合并冠心病组显著高于糖尿病组。氧化应激增强是糖尿病心血管病变机制的重要部分。DNA 氧化应激在冠状动脉粥样硬化的发生、发

展中起重要作用^[7]。

研究发现,2 型糖尿病患者大约有 40.5% ~ 50% 合并脂代谢异常,主要表现为甘油三酯、总胆固醇升高, HDL-C 降低,而 LDL-C 可升高或正常^[8]。血脂紊乱在糖尿病动脉粥样硬化的发生中有重要作用^[9]。糖尿病合并冠心病患者的冠状动脉病变更加严重且弥漫,呈多支、多处病变。美国全国胆固醇教育项目委员会专家组将糖尿病列为冠心病的等危症^[10]。本研究中,糖尿病组及糖尿病合并冠心病组甘油三酯水平升高,与尿 8-OHdG 呈正相关, HDL-C 水平低于正常对照组,而 LDL-C 未表现出明显差异,可能与部分患者曾经服用调脂药物有关,尽管本试验入选的病例均为未服用调脂药物、或未规律服药、或服药时间不足 2 周者,但仍会有一定影响^[11]。

本研究中,糖尿病组空腹血糖、2 h PG、HbA1c 明显高于正常对照组,且在糖尿病合并冠心病组,糖代谢指标升高更为显著。Abu-Lebdeh 等^[12]对 449 例糖尿病患者经过 14 年的临床观察得出,空腹血糖是冠心病的一个独立危险因素,本实验结果与文献报道一致。研究发现 HbA1c 每增加 1%, 冠心病的危险性增加 11%^[13]。糖尿病患者中随着 HbA1c 水平升高,冠状动脉病变支数增加^[14]。本研究中,相关分析及多元逐步回归分析提示 HbA1c 对尿 8-OHdG 水平影响较大, HbA1c 升高提示着氧化应激增强,糖尿病患者冠状动脉粥样硬化的危险性及程度提高^[15]。HbA1c 是影响糖尿病性动脉粥样硬化的主要因素。

本研究发现,在糖尿病组及糖尿病合并冠心病组收缩压、舒张压、腰围、体重指数、FIB 水平高于正常对照组,且与尿 8-OHdG 呈正相关,说明血压、血脂、血糖、肥胖等与氧化应激密切相关。尿酸在各组间差异并无统计学意义,在 2 型糖尿病患者,由于内皮细胞的凋亡和坏死,尿酸产生增多。

8-OHdG 在体内稳定存在,且只能通过 DNA 氧化损伤途径形成,尿 8-OHdG 含量与细胞内 DNA 氧化损伤程度相关^[16]。尿 8-OHdG 的含量比较稳定,检测重复性好,不受空气氧化影响,组织样品中只存在瞬时的、稳定水平的 8-OHdG,且它的修复非常快,在未处理的人细胞中含量太低^[17]。尿标本容易得到,可以实现无创性检测。为了获得最佳结果,选择测定 24 h 尿^[18]。由于尿 8-OHdG 含量受尿液浓缩程度的影响,本研究所测 8-OHdG 水平均用尿肌酐值进行校正,即含每毫克肌酐的尿 8-OHdG 含量。研究认为 8-OHdG 是 2 型糖尿病大血管和微血管并

发症有价值的标志物,是反映冠状动脉粥样硬化患者的氧化应激指标^[19-20]。因此,尿 8-OHdG 可能成为评价糖尿病性动脉粥样硬化程度的新指标。

参 考 文 献

- [1] 卢雪玲,谢自敬,王宁,等. 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化若干危险因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006,14(5):426-429.
- [2] 任忠法,薛现中,官庆波. 2 型糖尿病患者抗动脉粥样硬化的临床研究进展[J]. 医学综述, 2009,15(11):1696-1698.
- [3] 高瑞霄,姚朱华,邵红霞. 尿 8-OHdG 与糖尿病性动脉粥样硬化相关性的研究进展[J]. 天津医药, 2009,37(9):809-811.
- [4] Xiang F, Shuanglun X, Jingfeng W, et al. Association of serum 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels with the presence and severity of coronary artery disease[J]. Coron Artery Dis, 2011,22(4):223-227.
- [5] 胡仁明,赵咏桔,宋怀东,等. 内分泌代谢病临床新技术[M]. 北京:人民军医出版社, 2002:451-461.
- [6] 鲁燕,陆轶群,李红霞. 2 型糖尿病患者血清 8-羟基脱氧鸟苷酸水平与大血管病变的相关性[J]. 苏州大学学报,2007,27(5):736-738.
- [7] Kaya Y, Çeb1 A, Söylemez N, et al. Correlations between oxidative DNA damage, oxidative stress and coenzyme Q10 in patients with coronary artery disease[J]. Int J Med Sci, 2012,9(8):621-626.
- [8] Rana JS, Visser ME, Arsenault BJ, et al. Metabolic dyslipidemia and risk of future coronary heart disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study[J]. Int J Cardiol, 2010,143(3):399-404.
- [9] 陈燕铭,熊肇军,尹琼丽,等. 2 型糖尿病患者血清炎症因子和脂联素水平与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011,19(10):842-846.
- [10] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [J].

JAMA, 2001,285(19):2486-2497.

- [11] Kono K, Fujii H, Nakai K, et al. Anti-oxidative effect of vitamin D analog on incipient vascular lesion in non-obese type 2 diabetic rats[J]. Am J Nephrol, 2013,37(2):167-174.
- [12] Abu-Lebdeh HS, Hodge DO, Nguyen TT. Predictors of macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Mayo Clin Proc, 2001,76(7):707-712.
- [13] Schmidt R, Launer LJ, Nilsson LG, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) Study[J]. Diabetes, 2004,53(3):687-692.
- [14] Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, et al. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus[J]. Am J Cardiol, 2006,97(7):968-969.
- [15] Letonja MS, Nikolajevi-Star evi J, Batista DC, et al. Association of the C242T polymorphism in the NADPH oxidase p22 phox gene with carotid atherosclerosis in Slovenian patients with type 2 diabetes[J]. Mol Biol Rep, 2012,39(12):10121-10130.
- [16] Abe M, Maruyama N, Suzuki H, et al. Additive renoprotective effects of aliskiren on angiotensin receptor blocker and Calcium Channel blocker treatments for type 2 diabetic patients with albuminuria[J]. Hypertens Res, 2012,35(8):874-881.
- [17] 黄通,赵丹,陈忠伟,等. 2 型糖尿病人群 DNA 氧化损伤情况分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2008,7(6):5-7.
- [18] Lazalde-Ramos BP, Zamora-Perez AL, Sosa-Macías M, et al. DNA and oxidative damages decrease after ingestion of folic acid in patients with type 2 diabetes[J]. Arch Med Res, 2012,43(6):476-481.
- [19] Nishikawa T, Sahahara T, Kiritoshi S, et al. Evaluation of urinary 8-hydroxydeoxy-guanosine as a novel biomarker of macrovascular complications in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2003,26(5):1507-1512.
- [20] Kim JY, Lee JW, Youn YJ, et al. Urinary levels of 8-iso-prostaglandin f2α and 8-hydroxydeoxyguanine as markers of oxidative stress in patients with coronary artery disease[J]. Korean Circ J, 2012,42(9):614-617.

(收稿日期:2014-03-25)