

2 型糖尿病患者铁代谢与血栓弹力图相关性研究

姚敏 何启军 吴秀继 余杏 郑地明

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血栓弹力图(TEG)参数与铁代谢指标的相关性。**方法** 选取 2012 年 10 月—2014 年 4 月在海口市人民医院门诊就诊的 T2DM 患者 102 例(T2DM 组),根据病程分为两个亚组:病程 ≤ 5 年组($n=49$)和病程 >5 年组($n=53$)。另选择 98 名健康者作为对照组。检测并比较两组红细胞铁、血清铁、血清铁蛋白、铁调素、转铁蛋白及 TEG。**结果** T2DM 组的红细胞铁、血清铁、血清铁蛋白、铁调素及转铁蛋白均明显高于对照组($t=12.33 \sim 63.77$, P 均 <0.01),病程 >5 年组转铁蛋白较病程 ≤ 5 年组升高($t=0.155$, $P<0.01$);病程 >5 年组 R 值(反应时间)、K 值(凝固时间)低于对照组和病程 ≤ 5 年组($F=23.48, 29.56$, P 均 <0.01), α 角(凝固角)、MA 值(血凝块最大强度)高于对照组和病程 ≤ 5 年组($F=11.85, 17.71$, P 均 <0.01);病程 >5 年组 CI 值(综合凝血指数)较对照组增加($F=18.23$, $P<0.01$)。Pearson 相关分析显示,病程 >5 年组血清铁蛋白与 TEG 参数 K 值及 α 角呈正相关($r=0.107, 0.230$, P 均 <0.01);转铁蛋白与 TEG 参数 R 值、K 值及 α 角呈负相关($r=-0.259, -0.399, -0.241$, P 均 <0.01),与 MA 值、CI 值呈正相关($r=0.168, 0.258$, $P<0.05$ 和 $P<0.01$)。**结论** T2DM 患者存在以红细胞铁、血清铁、血清铁蛋白、铁调素、转铁蛋白升高为主的铁超负荷,且 TEG 检测的多项参数与铁代谢指标存在相关性。TEG 可作为 T2DM 患者凝血功能监测的一种手段。

【关键词】 2 型糖尿病;血栓弹力图;铁代谢

基金项目:海口市重点科技计划项目(2013-54)

Correlation between iron metabolism and thrombelastography in patients with type 2 diabetes mellitus Yao Min*, He Qijun, Wu Xiuji, Yu Xing, Zheng Diming. * Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Haikou City, Haikou 570208, China

Corresponding author: Yao Min, Email: yaoruan@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between iron metabolism index and thrombelastography(TEG) parameter in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** A total of 102 outpatients with T2DM at Haikou People's Hospital from October 2012 to April 2014 were selected (T2DM group) and divided into sub-group: diabetic duration ≤ 5 years group($n=49$) and duration >5 years group($n=53$); another 98 healthy people were chosen as control group. Erythrocyte ferritin, serum iron, serum ferroprotein, hepcidin, transferrin, and parameter of TEG were detected and compared between two groups. **Results** The level of erythrocyte ferritin, serum iron, serum ferroprotein, hepcidin, transferrin in T2DM group were significant higher than those in control group($t=12.33-63.77$, all $P<0.01$). The transferrin level was higher in duration >5 years group than that in duration ≤ 5 years group($t=0.155$, $P<0.01$). Compared with duration >5 years group, the values of response time (R) and clot time (K) were decreased ($F=23.48, 29.56$, all $P<0.01$), whereas the α angle and maximum clot strength (MA) were increased ($F=11.85, 17.71$, all $P<0.01$) in duration ≤ 5 years group and control group. Clot index (CI) in duration >5 years group was higher than that in control group($F=18.23$, $P<0.01$). Pearson correlation analysis showed that the level of serum iron was positively correlated with the values of R, K and α angle ($r=0.107, 0.230$, all $P<0.01$). Transferrin was negatively correlated with the values of R, K and α angle ($r=-0.259, -0.399, -0.241$, all $P<0.01$) and positively correlated with the values of MA and CI ($r=0.168, 0.258$, $P<0.05$ and $P<0.01$) in duration >5 years group. **Conclusions** Iron overload such

as ferritin, serum iron, serum ferroprotein, transferrin, hepcidin exists in patients with T2DM. Parameters of TEG are related with the level of iron metabolism index. TEG technology can be used as an effective method to monitor coagulation status of patients with T2DM.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Thrombelastography; Iron metabolism
Fund program: Haikou City Key Science and Technology Plan Projects(2013-54)

近期研究发现,铁代谢与 2 型糖尿病(T2DM)慢性并发症之间存在密切关系^[1]。也有研究表明,T2DM 患者体内血小板处于活化状态,表现为血小板黏附、聚集及释放反应均增强,导致血管内凝血、血栓形成及动脉粥样硬化。T2DM 患者铁代谢异常是否影响到凝血功能的改变,目前国内少见其相关研究报道。血栓弹力图(TEG)可动态的监测糖尿病患者整个凝血过程,其所描记的图形可提供有关凝血因子活性、纤维蛋白原、血小板功能及纤维蛋白溶解过程的许多信息^[2]。本研究检测 T2DM 患者血清铁、红细胞铁、转铁蛋白、血清铁蛋白、铁调素和 TEG 各参数,旨在探讨 TEG 在评估门诊 T2DM 患者凝血状况的作用及各参数变化与铁代谢指标的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 纳入 2012 年 10 月—2014 年 4 月在海口市人民医院内分泌科门诊就诊的 T2DM 患者 102 例为 T2DM 组,其中男性 60 例、女性 42 例,所有患者符合 1999 年 WHO T2DM 诊断标准。排除恶性肿瘤、免疫系统疾病、甲状腺疾病、血液系统疾病及其他代谢性疾病、有铁剂治疗、既往激素使用及近期输血史的患者。根据病程将 T2DM 组分为两个亚组:病程≤5 年组 49 例,年龄(47.70±10.87)岁;病程>5 年组 53 例,年龄(59.19±9.67)岁。另选取健康体检者 98 名作为对照组,年龄(45.22±10.10)岁,男性 57 名,女性 38 名。两组性别、年龄具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有参与研究的对象均签署知情同意书。

1.2 铁代谢指标检测 所有受试者过夜空腹 12 h 采集静脉血 5 ml,3 000 r/min($r=10\text{ cm}$),离心 5 min,分离血清,应用雅培 Ci16200 全自动免疫生化检测系统及配套试剂,检测血清铁、血清铁蛋白、铁调素、转铁蛋白;另采集空腹静脉血 3 ml,加入于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管,洗涤分离红细胞后用原子吸收法测定红细胞铁。

1.3 TEG 参数测定 采集所有受试者空腹静脉血,按 9:1 的比例加入用含 0.109 mol/L 枸橼酸钠抗凝剂的试管,2 h 内待测。仪器采用美国产 TEG-5000TEG 仪,使用配套进口高龄土促进剂(Kaolin)及原厂质控(Control);TEG 各参数均由 TEG-5000 自动描记检测。TEG 主要参数的意义:R 值:反应时间,为凝血活酶生成时间;K 值:凝固时间,为凝血酶生成时间; α 角:凝固角,凝血酶形成速度;MA 值反映血凝块最大强度;CI 值为综合凝血指数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理。进行 Levene 检验,正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;TEG 参数与铁代谢指标的相关分析采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者铁代谢指标的比较 T2DM 组红细胞铁、血清铁、铁蛋白、铁调素及转铁蛋白明显高于对照组(P 均 <0.01),见表 1。病程>5 年组转铁蛋白高于病程≤5 年组($P<0.01$),其他铁代谢指标在两组间差异没有统计学意义,见表 2。

2.2 受试者 TEG 检测参数的比较 病程>5 年组的 R 值、K 值、 α 角、MA 值较对照组及病程≤5 年组均降低(P 均 <0.01),CI 值较对照组升高($P<0.01$),见表 3。

2.3 铁代谢指标与 TEG 检测参数的相关分析 以血清铁、红细胞铁、铁蛋白、铁调素、转铁蛋白为自变量,以 TEG 检测参数为因变量进行 Pearson 分析。结果显示,病程>5 年组血清铁蛋白与 K 值及 α 角呈正相关($r=0.107、0.230,P$ 均 <0.01);转铁蛋白与 R 值、K 值及 α 角呈负相关($r=-0.259,-0.399,-0.241,P$ 均 <0.01),与 MA 值、CI 值呈正相关($r=0.168、0.258,P<0.05$ 和 $P<0.01$),红细胞铁、血清铁、铁调素与 TEG 参数无相关性。病程≤5 年组各检测指标间无相关性。

表 1 所有受试者铁代谢指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	红细胞铁 (mmol/L)	血清铁 ($\mu\text{mol/L}$)	铁蛋白 ($\mu\text{g/L}$)	铁调素 ($\mu\text{g/L}$)	转铁蛋白 (g/L)
对照组	98	15.99±3.58	15.66±4.89	158.0±12.5	337.96±22.6	2.34±0.48
2 型糖尿病	102	18.79±2.14	18.42±4.62	306.1±171.4	805.5±528.5	3.43±0.97
t 值		36.49	12.33	32.60	40.75	63.77
P 值		0.000	0.010	0.000	0.000	0.000

表 2 2 型糖尿病患者铁代谢指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	红细胞铁 (mmol/L)	血清铁 ($\mu\text{mol/L}$)	铁蛋白 ($\mu\text{g/L}$)	铁调素 ($\mu\text{g/L}$)	转铁蛋白 (g/L)
病程≤5 年组	49	18.74±2.22	18.18±4.40	298.5±18.1	799.2±48.4	3.05±0.76
病程>5 年组	53	18.83±2.11	18.77±4.92	315.7±16.3	813.4±58.6	3.91±1.00
t 值		0.576	0.978	32.220	91.090	0.155
P 值		0.871	0.583	0.594	0.871	0.000

表 3 所有受试者血栓弹力图检测指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	R 值(min)	K 值(min)	α 角(deg)	MA 值(mm)	CI 值
对照组	98	6.20 \pm 1.07	2.33 \pm 0.43	58.59 \pm 5.12	58.18 \pm 3.80	-0.71 \pm 1.35
病程 \leq 5 年组	49	5.75 \pm 1.16	2.13 \pm 0.66	61.35 \pm 6.11	61.02 \pm 4.68	-0.67 \pm 2.11
病程 $>$ 5 年组	53	4.80 \pm 0.72 ^{ab}	1.46 \pm 0.61 ^{ab}	64.47 \pm 6.82 ^{ab}	63.36 \pm 4.63 ^{ab}	1.29 \pm 1.03 ^a
F 值		23.48	29.56	11.85	17.71	18.23
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组相比,^a $P < 0.01$;与病程 ≤ 5 年组相比,^b $P < 0.01$;R 值:反应时间;K 值:凝固时间; α 角:凝固角;MA 值:反映血凝块最大强度;CI 值:综合凝血指数

3 讨论

既往多项研究表明,铁过度积累可加重胰岛素抵抗,易出现高凝、高黏、高聚倾向,对T2DM的发生、发展具有推动作用^[3-5]。TEG 检测能连续观察血液凝固的全过程,是评估血凝状态的有效手段。本研究显示,T2DM组(包括病程 ≤ 5 年组和病程 > 5 年组)的红细胞铁、血清铁、血清铁蛋白均高于对照组;TEG参数 R 值、K 值明显缩短,MA 值和 α 角增大,呈高凝状态;病程 > 5 年组综合凝血指数明显高于对照组;相关分析显示,血清铁蛋白与 K 值及 α 角呈正相关。早期研究表明,T2DM患者内源性凝血途径中的凝血因子Ⅶ、Ⅷ、Ⅺ、Ⅻ及血管假血友病因子和纤维蛋白原水平升高,纤维蛋白原可作为T2DM患者尿白蛋白进展的预测指标^[6-7]。T2DM患者存在明显的血液高凝状态,且随着病程进展,其TEG呈高凝状态的改变越明显。T2DM患者铁代谢水平的变化是否直接影响TEG改变的机制尚不明确,期待进一步探讨。

目前,关于铁调素与T2DM关系的研究甚少。最初发现铁调素是因为其作为免疫系统的一部分参与抗菌作用,后来的研究发现其在铁代谢调节中起关键作用,对于维持铁代谢稳态起重要作用^[8]。本研究也显示,T2DM患者的铁调素与铁蛋白水平显著高于对照组,与Jiang等^[9]报道一致。分析原因为铁调素是小肠铁吸收及巨噬细胞铁释放的负性调节剂,T2DM患者存在铁超负荷,铁调素水平亦随之升高,从而限制铁释放入血浆^[3]。TEG检测发现,铁调素与其参数无相关性($P > 0.05$)。那么,铁调素是否对T2DM的发生产生作用,需要更多的研究来证实。

转铁蛋白是血浆中主要的含铁蛋白质,是血浆 β_2 球蛋白与铁结合的一种复合物,主要负责运载由消化道吸收的铁和由红细胞降解释放的铁,以 TRF- Fe^{3+} 复合物形式进入骨髓,供成熟红细胞的生成。本研究中,T2DM组转铁蛋白水平较对照组显著升高,与国内报道一致^[10]。相关分析发现,转铁蛋白与 TEG 参数 MA 值及 CI 值呈正相关,与 R 值、K 值及 α 角呈负相关,提示T2DM患者转铁蛋白水平升高,易于发生凝血因子活性增强和血小板聚集。另外,患者纤维蛋白原水平也是升高的,其结论还有待

于选择更多的研究对象作进一步研究。

综上所述,T2DM患者中红细胞铁、血清铁、血清铁蛋白、铁调素、转铁蛋白水平均较对照组升高,其中病程 > 5 年患者TEG的多项参数与铁代谢指标存在相关性。提示铁代谢异常在T2DM患者凝血状况改变中起重要作用,TEG可用于T2DM患者凝血状况的监测,为评估糖尿病早期凝血功能及干预措施提供参考信息。本研究提示,在门诊T2DM患者的治疗过程中,除控制血糖水平外,还应重视凝血功能的监测,从而减少微血管病变的发生。由于本研究资料主要来源于门诊病例,未能排除患者的药物影响,亦为本研究的不足之处。因此,TEG在评估T2DM患者高凝状态、抗血栓药物监测方面仍有一定的研究空间。

参 考 文 献

[1] 周娟,赵成玉. 2 型糖尿病与铁代谢相关关系的研究进展[J]. 医学信息, 2015, 28 (41): 447. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-1959. 2015. 41. 684.

[2] 谢一唯,朱炳伟. 急性脑梗死患者血栓弹力图与常规凝血试验相关性分析[J]. 检验医学, 2012, 27 (2): 88-90. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-8640. 2012. 02. 003.

[3] 周丽荣,杨坤,郭昆全. 铁调素与 2 型糖尿病[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2013, 33 (4): 256-257. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2013. 04. 011.

[4] Huang J, Jones D, Luo B, et al. Iron overload and diabetes risk: a shift from glucose to fatty acid oxidation and increased hepatic glucoseproduction in a mouse model of hereditary hemochromatosis [J]. Diabetes, 2011, 60 (1): 80-87. DOI: 10. 2337/db10-0593.

[5] Forouhi NG, Harding AH, Allison M, et al. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study [J]. Diabetologia, 2007, 50 (5): 949-956. DOI: 10. 1007/s00125-007-0604-5

[6] Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state[J]. J Diabetes Complications, 2001, 15 (1): 44-54.

[7] 杨铁萍,杨菊红,常宝成,等. 纤维蛋白原是 2 型糖尿病尿蛋白进展的预测指标[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28 (9): 726-728. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2012. 09. 008.

[8] Tussing-Humphreys L, Pusatcioglu C, Nemeth E, et al. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: introducing hepcidin [J]. J Acad Nutr Diet, 2012, 112 (3): 391-400. DOI: 10. 1016/j. jada. 2011. 08. 038.

[9] Jiang F, Sun ZZ, Tang YT, et al. Hepcidin expression and iron parameters change in type 2 diabetic patients [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93 (1): 43-48. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2011. 03. 028.

[10] 谭春萍,李毅,赵广,等. 2 型糖尿病患者铁代谢的相关性研究[J]. 医学综述, 2014, 20 (8): 1512-1514. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2014. 08. 059.