

## · 论著 ·

# 血清糖化白蛋白、同型半胱氨酸与糖尿病合并心血管疾病的相关性研究

赵耕 张盈莹 谢云

**【摘要】 目的** 探讨糖化白蛋白(GA)、同型半胱氨酸(Hcy)水平与糖尿病合并心血管疾病的关系。**方法** 选取天津医科大学代谢病医院 2015 年 5 月至 2016 年 5 月住院的 2 型糖尿病患者 358 例作为研究对象。根据是否合并心血管疾病及症状分为糖尿病合并心血管疾病组(202 例)和糖尿病无心血管疾病组(156 例),同时以健康查体者 152 名作为正常对照组。比较各组间一般生化指标及 GA、Hcy 的含量,并进行受试者工作特征(ROC)曲线分析,确定相应的临床诊断界值。**结果** 糖尿病合并心血管疾病组 GA( $F=12.863, P<0.05$ )、Hcy( $F=9.792, P<0.05$ )水平显著高于糖尿病无心血管疾病组和正常对照组;且糖尿病合并心血管疾病组的 GA 与 Hcy 水平呈正相关( $r=0.946, P<0.05$ )。血清 GA 诊断糖尿病合并心血管疾病的 ROC 曲线下面积为 0.865 2,敏感性为 90.38%,特异性为 56.28%(95% CI: 0.824 2~0.906 2),Youde 指数最大点对应的诊断界值为 17.36%;Hcy 诊断糖尿病合并心血管疾病的 ROC 曲线下面积为 0.910 3,敏感性为 92.75%,特异性为 75.89%(95% CI: 0.878 1~0.942 6),Youde 指数最大点对应的诊断界值为 13.25  $\mu\text{mol/L}$ 。**结论** 血清 GA、Hcy 与糖尿病心血管疾病相关,二者联合检测可以作为糖尿病心血管疾病的早期预警指标。

**【关键词】** 糖化白蛋白;同型半胱氨酸;糖尿病心血管疾病;2 型糖尿病

## Relationship between serum glycated albumin, homocysteine and diabetic cardiovascular disease

Zhao Geng, Zhang Yingying, Xie Yun. Department of Clinical Laboratory, The Metabolic Disease Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Xie Yun, Email: xieyuntj@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between serum glycated albumin(GA), homocysteine(Hcy) and diabetic cardiovascular disease. **Methods** A total of 358 patients with type 2 diabetes mellitus in the Metabolic Disease Hospital of Tianjin Medical University from May 2015 to May 2016 were enrolled in this study. According to their status of cardiovascular disease and symptoms, the patients were divided into diabetes with cardiovascular disease group ( $n=202$ ) and diabetes without cardiovascular disease group ( $n=156$ ). Another 152 healthy person were choosed as normal control group. The levels of general biochemical indexes, GA and Hcy were compared, and the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the clinical diagnostic threshold for cardiovascular disease in diabetes. **Results** The levels of GA ( $F=12.863, P<0.05$ ) and Hcy ( $F=9.792, P<0.05$ ) in diabetes with cardiovascular group were significantly higher than those in diabetes without cardiovascular disease group and normal control group. And the level of GA was positively correlated with Hcy level in diabetes with cardiovascular group( $r=0.946, P<0.05$ ). The area under the ROC curve in the diagnosis of diabetic cardiovascular disease for serum GA was 0.865 2; the sensitivity was 90.38% and the specificity was 56.28%(95% CI: 0.824 2-0.906 2). The diagnostic threshold of GA was 17.36% with a maximum value of Youde index. The area under the ROC curve in the diagnosis of diabetes with cardiovascular disease for serum Hcy was 0.910 3; the sensitivity was 92.75% and the specificity was 75.89%(95% CI: 0.878 1-0.942 6). The diagnostic threshold of Hcy was 13.25  $\mu\text{mol/L}$  with a maximum value of Youde index.

**Conclusions** Serum GA and Hcy are correlated with diabetic cardiovascular disease. The combination of GA and Hcy can be used as early predictors in diabetic cardiovascular disease.

**【Key words】** Glycated albumin; Homocysteine; Diabetic cardiovascular disease; Type 2 diabetes mellitus

近年来,糖尿病患病率在世界范围内呈上升趋势。2013 年全球成年糖尿病患者人数为 3.82 亿,预计到 2035 年该人数将超过 5.92 亿<sup>[1]</sup>。目前,中国已经成为世界范围内糖尿病发病率较高的国家之一。糖尿病给患者本人、家庭和社会造成的威胁主要来源于并发症,其中糖尿病心血管疾病已成为糖尿病的主要并发症<sup>[2]</sup>。心血管疾病的危害很大,其中以大血管及微血管病变引起的心脏改变最为明显,但治疗效果一般,预后较差,且复发率高,早期防控非常重要。糖化白蛋白(GA)水平可反映患者 2~3 周的平均血糖水平,是评估糖尿病并发症的一个风险指标。而同型半胱氨酸(Hcy)是一种炎性刺激物,它是蛋氨酸代谢的中间产物,可以诱导炎性细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6 和超敏 C 反应蛋白表达水平升高。国内、外研究表明,高 Hcy 水平是糖尿病心血管疾病的独立危险因素<sup>[3]</sup>。本研究分析血清 GA、Hcy 水平与 2 型糖尿病心血管疾病发生的相关性,并根据受试者工作特征(ROC)曲线找出合适的预测 2 型糖尿病心血管疾病的临界值,为临床医生早诊断和干预治疗糖尿病合并心血管疾病提供理论依据。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取天津医科大学代谢病医院 2015 年 5 月至 2016 年 5 月住院的 2 型糖尿病患者 358 例作为研究对象,其中男 195 例,女 163 例,平均年龄( $61.33 \pm 10.41$ )岁。入选患者均符合 1999 年 WHO 对 2 型糖尿病的诊断标准。根据是否合并心血管疾病将其分成糖尿病合并心血管疾病组 202 例,其中男 108 例,女 94 例,平均年龄( $60.27 \pm 10.31$ )岁,以及糖尿病无心血管疾病组 156 例,其中男 87 例,女 69 例,平均年龄( $62.35 \pm 10.81$ )岁。选取同期健康查体者 152 名作为正常对照组,其中男 82 名,女 70 名,平均年龄( $58.21 \pm 9.64$ )岁。本研究通过了天津医科大学代谢病医院伦理委员会的批准,所有受试者均签署了知情同意书。

**1.1.1 入组标准** (1)均符合 1999 年 WHO 对 2 型糖尿病的诊断标准。(2)糖尿病合并心血管疾病的诊断标准:根据 2012 年《中国 2 型糖尿病患者心血管疾病危险因素--血压、血脂、血糖的全国性评估研究》(3B 研究),有典型的心绞痛、心肌梗死病史,心电图 ST-T 改变。血压超过 140/90 mmHg

(1 mmHg = 0.133 kPa)。有糖尿病视网膜病变,眼底检查有出血渗出。初次发病 1 周入院,具有完备的临床资料。

**1.1.2 排除标准** 有肝、肾功能障碍,甲状腺功能亢进症或减退症,呼吸及循环功能衰竭,血液病及恶性肿瘤患者;近期服用过影响血清 Hcy 的药物(如叶酸、维生素 B12、多巴胺等)。

## 1.2 方法

**1.2.1 标本采集及测定方法** 所有受试者均于入院次日清晨空腹采肘静脉血 3 ml,注入黄色分离胶采血管中,经 3 500 r/min( $r=16$  cm)离心 10 min 分离血清,置于  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱内保存备用。采用罗氏公司 Cobas701 全自动生化分析仪酶法测定空腹血糖、尿素氮、血肌酐、谷草转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶(CK-MB),配套试剂由福莱特公司提供。酶比色法测定 GA,试剂由北京九强公司提供。Hcy 采用循环酶法,试剂由重庆中元公司提供。

**1.2.2 心脏彩色多普勒超声仪检查** 按冠状动脉病变分支及 Gensini 积分评定标准,冠状动脉主要分支(左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉)的管腔狭窄  $\geq 50\%$  为心血管病变标准,将冠状动脉病变血管分为单支病变、双支病变、三支病变、多支病变。Gensini 积分标准:管腔狭窄 50%~75% 计 1 分,管腔狭窄 76%~90% 计 2 分,管腔狭窄 91%~99% 计 3 分,管腔狭窄 100% 计 4 分。

**1.3 统计学处理** 采用 Graphpad prism 5 统计软件进行分析,正态分布计量资料数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,正态分布资料组间比较采用单因素方差分析,两个变量之间的相关性采用线性回归分析。统计学检验水平设为  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。对 GA、Hcy 水平进行 ROC 曲线分析,并确定最佳预测糖尿病心血管疾病的临界值。

## 2 结果

**2.1 患者一般临床资料分析** 与正常对照组相比,糖尿病合并心血管疾病组与糖尿病无心血管疾病组空腹血糖、AST、LDH、肌酸激酶、GA、Hcy 水平显著升高,而尿素氮、血肌酐、肌酸激酶同工酶无差别;与糖尿病无心血管疾病组相比,糖尿病合并心血管疾病组空腹血糖、AST、LDH、肌酸激酶、GA、Hcy 水平显著升高( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组间生化指标比较分析( $\bar{x} \pm s$ )

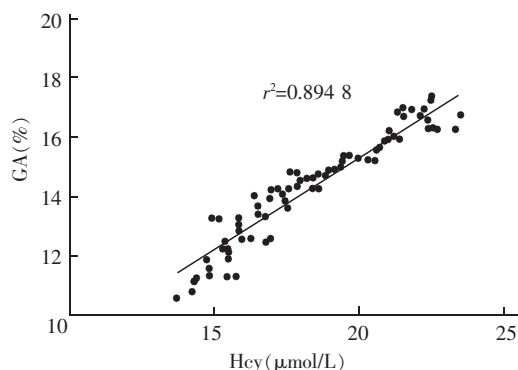
组别	例数	FBG (mmol/L)	BUN (mmol/L)	SCr (umol/L)	AST (IU/L)	LDH (U/L)
正常对照组	152	5.10 ± 0.20	4.56 ± 0.37	70.10 ± 8.30	15.70 ± 0.52	138.40 ± 15.26
糖尿病合并心血管疾病组	202	8.93 ± 0.61 <sup>ac</sup>	7.24 ± 0.75	90.20 ± 10.81	38.40 ± 0.59 <sup>ac</sup>	220.71 ± 26.44 <sup>ac</sup>
糖尿病无心血管疾病组	156	7.65 ± 0.58 <sup>b</sup>	6.91 ± 0.64	83.60 ± 9.20	26.70 ± 0.46 <sup>b</sup>	183.85 ± 21.49 <sup>b</sup>
F 值		7.540	2.610	2.780	8.940	7.630
P 值		0.001	0.203	0.108	<0.001	<0.001

组别	例数	CK (U/L)	CK-MB (U/L)	GA (%)	Hcy (μmol/L)
正常对照组	152	101.86 ± 11.42	13.25 ± 1.78	9.12 ± 1.01	6.11 ± 0.70
糖尿病合并心血管疾病组	202	167.85 ± 17.28 <sup>ac</sup>	17.31 ± 1.94	18.75 ± 2.67 <sup>ac</sup>	18.52 ± 1.62 <sup>ac</sup>
糖尿病无心血管疾病组	156	138.41 ± 16.53 <sup>b</sup>	16.13 ± 1.74	14.95 ± 1.51 <sup>b</sup>	10.34 ± 1.30 <sup>b</sup>
F 值		10.280	3.030	12.863	9.792
P 值		0.001	0.506	0.001	0.001

注:FBG:空腹血糖;BUN:尿素氮;SCr:血肌酐;AST:谷草转氨酶;LDH:乳酸脱氢酶;CK:肌酸激酶;CK-MB:肌酸激酶同工酶;与正常对照组相比,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与糖尿病无心血管疾病组相比,<sup>c</sup> $P < 0.05$

2.2 糖尿病合并心血管疾病组血清 GA 与 Hcy 的相关性分析 以 Hcy 为自变量,GA 为因变量对糖尿病合并心血管疾病组患者血清 GA 和 Hcy 水平进行线性相关分析,发现 Hcy 的浓度与 GA 的含量呈正相关( $r = 0.946$ ,  $P < 0.05$ ),见图 1。



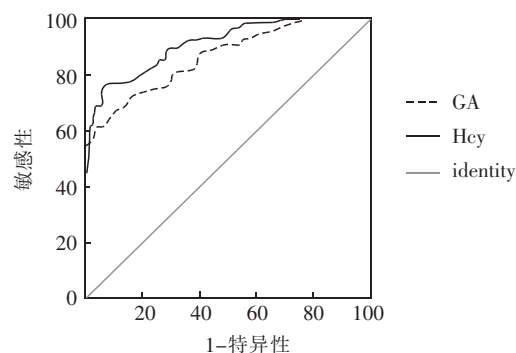
注:Hcy:同型半胱氨酸;GA:糖化白蛋白

图 1 糖尿病合并心血管疾病患者 Hcy 与 GA 的相关性分析

2.3 GA、Hcy 的 ROC 曲线分析 血清 GA 诊断糖尿病合并心血管疾病组的 ROC 曲线下面积为 0.865 2,敏感性为 90.38%,特异性为 56.28%,95% CI 为 0.824 2 ~ 0.906 2,Youde 指数最大点对应的诊断界值为 17.36%;Hcy 诊断糖尿病合并心血管疾病组的 ROC 曲线下面积为 0.910 3,敏感性为 92.75%,特异性为 75.89%,95% CI 为 0.878 1 ~ 0.942 6,Youde 指数最大点对应的诊断界值为 13.25 μmol/L,见图 2。

### 3 讨论

糖尿病是一种全身性代谢紊乱性疾病,其中心血管疾病是常见的大血管并发症之一。糖尿病心血管疾病的发病机制较为复杂,是动脉内皮功能受损、炎症反应、纤溶系统活性降低、动脉负性重构等多种因素共同作用的结果<sup>[4]</sup>。有研究认为,糖尿病患者血糖控制不佳是导致此类患者心血管疾病发生率居



注:Hcy:同型半胱氨酸;GA:糖化白蛋白;ROC 曲线:受试者工作特征曲线

图 2 血清 GA、Hcy 诊断糖尿病合并心血管疾病的 ROC 曲线

高不下的一个重要原因<sup>[5]</sup>。GA 反映近 2 ~ 3 周患者的平均血糖水平,是判断糖尿病患者近期血糖控制较为准确的指标之一,因此,随着 GA 水平的升高,其发生糖尿病心血管疾病的风险会明显增加<sup>[6]</sup>。GA 作为糖尿病患者体内主要的早期糖基化产物,可通过诱导血管壁氧化应激、干扰胆固醇代谢、抑制高密度脂蛋白的抗炎作用、损伤内皮细胞功能、加速血管平滑肌细胞的增殖和迁移等病理过程,加快动脉粥样硬化和糖尿病大血管并发症的发生与发展。有学者发现  $GA \geq 19\%$  是 2 型糖尿病患者发生冠心病的独立危险因素, $GA \geq 19.0\%$  可提示冠状动脉 3 支病变<sup>[7-8]</sup>。而本研究中 GA 的 ROC 曲线下面积为 0.865 2,敏感性为 90.38%,特异性为 56.28%,对应的诊断界值为 17.36%,与上述观点基本一致。所以在临床中测定 GA 水平可作为 2 型糖尿病合并心血管疾病的一个重要指标之一<sup>[9]</sup>。

大量研究表明,血浆 Hcy 水平升高是心、脑血管疾病的一个独立危险因素,与发生心、脑血管疾病呈正相关<sup>[10]</sup>。Hcy 是人体摄入蛋白质中的蛋氨酸转化而成的,是蛋氨酸代谢为谷胱甘肽(体内最重要的抗氧化酶)和 S-腺苷蛋氨酸(SAMe)的中间产

物<sup>[11]</sup>。SAmE是人体内良好的甲基供体,令体内的生物化学反应保持灵活的适应性,因此,其在人体内的水平非常重要<sup>[12]</sup>。通常谷胱甘肽和 SAmE 都是由摄入的蛋氨酸转化为 Hcy,再经过其他一系列的转化得到的,一旦体内缺乏必要的营养素,如维生素 B2、维生素 B6、维生素 B12、叶酸、锌、锰和三甲基甘氨酸等,使其转化过程受阻,体内的 Hcy 水平就会升高,同时谷胱甘肽和 SAmE 水平就会降低<sup>[13]</sup>。研究发现,血 Hcy 水平每增加 5 个单位,亚甲基四氢叶酸还原酶(MTNFR)基因变异者患心脏病的可能性上升 42%,患卒中的可能性上升 65%,MTHFR 基因正常者,患心血管疾病的可能性上升 32%,患卒中的可能性上升 59%<sup>[14]</sup>。表明体内 Hcy 水平与患心血管疾病的可能性之间呈因果关系<sup>[15]</sup>。而本研究中正正常对照组、糖尿病无心血管疾病组、糖尿病合并心血管疾病组的 Hcy 水平分别为 6.11  $\mu\text{mol/L}$ 、10.34  $\mu\text{mol/L}$ 、18.52  $\mu\text{mol/L}$ ,且随着糖尿病心血管疾病的发生逐步升高( $P < 0.01$ ),表明 Hcy 在糖尿病心血管疾病中起重要作用。其敏感性为 92.75%,与 GA 基本相同,特异性为 75.89%,高于 GA,ROC 曲线下面积为 0.910 3,较 GA 明显升高,表明它在准确度和诊断效果上明显好于 GA。对应的诊断界值为 13.25  $\mu\text{mol/L}$ ,与有关报道基本一致<sup>[16]</sup>。

综上所述,Hcy 作为糖尿病心血管疾病的重要风险指标,如果能和 GA 的检测联合进行,则大幅提高早期糖尿病心血管疾病的检出率,为临床医生更全面的诊断病情、有效治疗提供有力的依据。

### 参 考 文 献

- [1] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 137-49. DOI: 10.1016/j.diabetes.2013.11.002.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(8): 后插 2-后插 42. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2014.08.027.
- [3] 梁伟, 赵列宾, 王魏, 等. 2 型糖尿病合并冠心病患者血清同型半胱氨酸水平的研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18(4): 311-312. DOI: 10.3760/j.issn.1000-6699.2002.04.023.
- [4] Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study[J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 663-669. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003508.
- [5] 王姗姗, 孟玲玲, 李玉珠, 等. 糖基化终末产物对 2 型糖尿病
- 患者睡眠障碍与心血管疾病关系的影响[J]. *天津医药*, 2016, 44(8): 943-947. DOI: 10.11958/20150325.
- [6] Okura T, Miyoshi K, Irita J, et al. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5663. DOI: 10.1038/srep05663.
- [7] Pan J, Zou J, Bao Y, et al. Use of glycated albumin to distinguish occult diabetes mellitus from stress-induced hyperglycemia in Chinese orthopedic trauma patients[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(5): 1369-1374. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182464ba4.
- [8] Di Tomo P, Di Silvestre S, Cordone VG, et al. Centella asiatica and lipoic acid, or a combination thereof, inhibit monocyte adhesion to endothelial cells from umbilical cords of gestational diabetic women[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(7): 659-666. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.04.002.
- [9] Smith DE, Smulders YM, Blom HJ, et al. Determinants of the essential one-carbon metabolism metabolites, homocysteine, S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine and folate, in cerebrospinal fluid[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(9): 1641-1647. DOI: 10.1515/cclm-2012-0056.
- [10] Takahashi S, Uchino H, Shimizu T, et al. Comparison of glycated albumin (GA) and glycated hemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetic patients: usefulness of GA for evaluation of short-term changes in glycemic control[J]. *Endocr J*, 2007, 54(1): 139-144.
- [11] Thethi TK, Bajwa MA, Ghanim H, et al. Effect of paricalcitol on endothelial function and inflammation in type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(3): 433-437. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.01.004.
- [12] Sukhova GK, Wang B, Libby P, et al. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-null mice[J]. *Circ Res*, 2005, 96(3): 368-375. DOI: 10.1161/01.RES.0000155964.34150.F7.
- [13] Hanssen NM, Beulens JW, van Dieren S, et al. Plasma advanced glycation end products are associated with incident cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes: a case-cohort study with a median follow-up of 10 years (EPIC-NL)[J]. *Diabetes*, 2015, 64(1): 257-265. DOI: 10.2337/db13-1864.
- [14] Smith KJ, Béland M, Clyde M, et al. Association of diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Psychosom Res*, 2013, 74(2): 89-99. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2012.11.013.
- [15] Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, et al. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease[J]. *World J Cardiol*, 2012, 4(4): 90-102. DOI: 10.4330/wjc.v4.i4.90.
- [16] 赵新秀, 王仁萍, 胡松, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清同型半胱氨酸与糖化白蛋白及氧化高密度脂蛋白水平的其相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(12): 1338-1341. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.12.003.

(收稿日期: 2017-10-20)