

• 论 著 •

T2DM 患者血清 25-(OH)D 与 HCY、 β_2 微球蛋白关系及临床意义冯小娟¹, 李海英¹, 蒋 玲¹, 秦继宝¹, 安仲武¹, 薄维波¹, 刘 霞², 刘书敏^{1△}

(1. 连云港市东方医院检验科, 江苏连云港 222042; 2. 连云港市第二人民医院检验科, 江苏连云港 222042)

摘要:目的 本研究通过检测 2 型糖尿病(T2DM)患者血清 25-羟维生素 D[25-(OH)D] 和同型半胱氨酸(HCY)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平,探讨 T2DM 患者血清 25-(OH)D 和 HCY、 β_2 -MG 关系及临床意义。方法 选择 139 例 T2DM 患者,根据尿清蛋白/肌酐(Alb/Cr)比值(UACR)分为正常 Alb 尿组(UACR<30 mg/gCr)45 例,微量 Alb 尿组(UACR $\geq$ 30 且<300 mg/gCr)48 例,大量 Alb 尿组(UACR $\geq$ 300 mg/gCr)46 例,选取 45 例体检健康者作为对照组。采用电化学发光法检测血清 25-(OH)D 水平,酶法测定血清 HCY 水平,胶乳增强免疫比浊法测定血清 β_2 -MG 水平,同时检测血糖(GLU)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、血肌酐(Cr)、血清钙(Ca²⁺)、磷(P⁵⁺)等生化指标。结果 DM 患者血清 25-(OH)D 随着尿清蛋白的增加而降低,微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组血清 25-(OH)D 与正常 Alb 尿组和健康对照组比较明显降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组血清 HCY、 β_2 -MG 水平较健康对照组均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清 25-(OH)D 水平随着尿蛋白的增加而降低,血清 HCY、 β_2 -MG 水平随着尿蛋白的增加而增加,血清 25-(OH)D 水平与 HCY、 β_2 -MG 呈负相关。

关键词: 25-羟维生素 D; 同型半胱氨酸; β_2 -微球蛋白; 2 型糖尿病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)07-0912-03

Relationship between serum 25-hydroxy vitamin D with HCY and β_2 -microglobulin in patients with T2DM and its clinical significanceFeng Xiaojuan¹, Li Haiying¹, Jiang Ling¹, Qin Jibao^{1△}, An Zhongwu¹, Bo Weibo¹, Liu Xia², Liu Shumin¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Lianyungang Municipal Oriental Hospital, Lianyungang, Jiangsu

222042, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Lianyungang Municipa Second

People's Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222042, China)

Abstract: Objective To detect the serum levels of 25-hydroxy vitamin D[25-(OH)D], homocysteine(HCY) and β_2 -microglobulin(β_2 -MG) in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and to investigate the relationship between serum HCY and β_2 -MG with 25-(OH)D and its clinical significance. **Methods** A total of 139 cases of T2DM were selected and divided into 3 groups, the normal albuminuria group for [urinary albumin to creatinine ratio (UACR)<30 mg/gCr, 45 cases], microalbuminuria group (UACR $\geq$ 30 mg/gCr and < 300 mg/gCr, 48 cases) and massive proteinuria group (UACR $\geq$ 300 mg/gCr, 46 cases) according to the urinary albumin to creatinine ratio (UACR). Other 45 individuals undergoing the physical examination were selected as the control group. The serum 25-(OH)D level was measured by electrochemiluminescence. Serum HCY level was determined by the enzymatic method. Serum β_2 -MG level was measured by the latex enhanced immune turbidity method. At the same time, the biochemical indicators of FBG, HbA_{1c}, serum calcium and phosphorus were measured. **Results** The serum 25-(OH)D level was decreased with the increase of urinary albumin in the DM patients. And the serum 25-(OH)D level in the microalbuminuria group and the massive proteinuria group was significantly decreased compared with the normal albuminuria group and the control group, the difference was statistically significant ($P<0.01$). The serum HCY and β_2 -MG levels in the microalbuminuria group and the massive proteinuria group were significantly increased compared with the healthy control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The serum 25-(OH)D level is decreased with the increase of urinary albumin in the diabetic patients. The serum HCY and β_2 -MG levels are increased with the increase of urinary albumin and serum 25-(OH)D level is negatively correlated with the HCY and β_2 -MG levels.

Key words: 25-hydroxy vitamin D; homocysteine; β_2 -microglobulin; type 2 diabetes mellitus

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病严重的微血管并发症之一,因其高致残率与死亡率已成为继心血管病、肿瘤之后威胁人类健康的第三大非感染性疾病。Mao 等^[1]研究发现,在 2 型糖尿病(type 2 diabetic mellitus, T2DM)患者中,血清同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)水平与 DN 发展风险率和严重性密切相关。 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)是一种微量蛋白,在正常情况下在尿液及血清中微量表达,肾脏病变时其水平会明显增加^[2]。维生素 D 可通过减轻胰岛素抵抗、促进胰岛细胞分泌胰岛素、增加胰岛素敏感

性等途径来改善 T2DM 患者血糖水平,同时作为抑炎因子通过抑制炎症反应来保护肾脏,从而有效地延缓 DN 的发展。本文通过检测 T2DM 患者血清[25-(OH)D]和 HCY、 β_2 -MG 水平变化,探讨 T2DM 患者血清[25-(OH)D]和 HCY、 β_2 -MG 关系及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 10 月至 2015 年 5 月连云港市东方医院内分泌科 T2DM 患者,排除原发性肾病、肝病、非糖尿病其他内分泌病、糖尿病急性并发症、原发性骨质疏松、肿

瘤、自身免疫性疾病、感染、服用影响骨代谢药物等患者。以尿清蛋白/肌酐(Alb/Cr)比值(UACR)作为尿 Alb 排泄异常的指标,将 T2DM 患者分为 3 组,UACR<30 mg/g Cr 48 例(正常 Alb 尿组),男 23 例,女 25 例,年龄(58.8±12.0)岁;UACR 30~<300 mg/g Cr 46 例(微量 Alb 尿组),男 24 例,女 22 例,年龄(62.6±12.6)岁;UACR≥300 mg/g Cr 45 例(大量 Alb 尿组),男 23 例,女 22 例,平均年龄(62.0±11.2)岁;选择本院同期体检健康者 45 例作为健康对照组,男 24 例,女 21 例,年龄(58.8±11.4)岁。

1.2 仪器与试剂 血清[25-(OH)D]水平测定采用 Roche 电化学发光分析仪及配套试剂。血清 HCY、β₂-MG 水平测定仪器采用西门子 Dimension RXL Max 全自动生化分析仪。酶法测定 HCY,采用仪器原装试剂;胶乳增强免疫比浊法测定 β₂-MG。宁波美康生物科技股份有限公司提供试剂及其配套的定标液和质控品。

1.3 方法 标本采集:采集所有研究对象空腹静脉血 5 mL 和 2 mL 分别于分离胶管和 EDTA-K₂ 抗凝采血管,分离胶管标本放置室温 20 min 待血液凝固,3 000 r/min 离心 10 min 分离血清于-20℃低温冰箱保存,用于检测 25-(OH)D 和 HCY、β₂-MG 水平,血糖(GLU)、血肌酐(Cr)等生化指标。EDTA-K₂ 抗凝血标本用于检测糖化血红蛋白(HbA1c)。同时留取晨尿测定尿 Alb 和 Cr,计算 UACR(Alb/Cr)。血清标本检测前处理:检测前将所有标本从-20℃低温冰箱取出,置

37℃水浴箱快速复融,将所有标本于离心机 3 000 r/min 离心 10 min 后(避免其他蛋白的干扰),吸取上清液检测血清[25-(OH)D]和 HCY、β₂-MG 水平,检测前所有仪器用定标液进行定标,检测质控品,将仪器调整至最佳状态。

1.4 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件处理,正态及近似正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD *t* 检验。非正态分布资料采用中位数及四分位数表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,两两比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量以频数或百分比表示,计数资料采用 χ^2 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 患者尿 Alb 含量随着病程增加而增加,差异有统计学意义(*P*<0.01);3 组患者 GLU、HbA1c 与健康对照组比较显著升高(*P*<0.01);大量 Alb 尿组患者血清 Cr 与健康对照组比较明显升高(*P*<0.01);大量 Alb 尿组患者血清 Ca²⁺与健康对照组比较明显降低(*P*<0.01),而血清 P⁵⁺明显升高(*P*<0.01),见表 1。

2.2 正常 Alb 尿组、微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组血清 25-(OH)D 依次降低,差异有统计学意义(*P*<0.01),微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组血清 25-(OH)D 与正常 Alb 尿组和健康对照组比较明显降低,差异有统计学意义(*P*<0.01)。微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组血清 HCY、β₂-MG 较健康对照组均明显升高,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 1 T2DM 患者与健康对照组的临床资料

参数	健康对照组(<i>n</i> =45)	正常 Alb 尿组(<i>n</i> =48)	微量 Alb 尿组(<i>n</i> =46)	大量 Alb 尿组(<i>n</i> =45)	<i>P</i>
男/女(<i>n</i>)	24/21	23/25	24/22	23/22	0.214
年龄(岁)	58.8±11.4	58.8±12.0	62.6±12.6	62.0±11.2	0.168
病程(年)	—	7.5(3.0,14.0)	10.0(3.0,18.5) [#]	16.0(10.0,20.0) [#]	0.000
UACR	7.0(3.0,11.3)	8.0(5.0,12.0)	71.5(44.0,140.0) ^{**}	494.0(357.0,864.0) ^{**}	0.191
GLU	5.2±0.4	10.0±3.9 ^{**}	11.6±6.3 ^{**}	10.3±5.4 ^{**}	0.000
HbA1c(%)	4.7±1.3	8.7±1.9 ^{**}	9.3±2.4 ^{**}	9.4±1.9 ^{**}	0.000
Cr(μmol/L)	67.0±13.2	73.2±16.8	76.5±27.3	112.5±73.1 ^{**}	0.000
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.4±0.18	2.4±0.13	2.4±0.11	2.2±0.2 ^{**}	0.000
P ⁵⁺ (mmol/L)	1.3±0.2	1.3±0.2	1.3±0.3	1.5±0.2 ^{**}	0.000

[#]:*P*<0.01,与正常 Alb 尿组比较;*:*P*<0.05,**:*P*<0.01,与健康对照组比较。

表 2 T2DM 患者血清[25-(OH)D]、HCY、β₂-MG 测定结果

研究对象	<i>n</i>	25-(OH)D(μmol/L)	HCY(mg/L)	β ₂ -MG(mg/L)
正常 Alb 尿组	48	16.37(13.08~21.75)	6.30(4.90~9.00) [*]	1.78±0.67 [*]
微量 Alb 尿组	46	11.27(9.12~15.13) ^{**#△}	6.90(4.90~8.68) [△]	2.17±0.68 [△]
大量 Alb 尿组	45	3.00(3.00~4.80) ^{**}	19.55(14.91~24.00) ^{***#}	2.57±0.91 ^{***#}
对照组	45	14.50(11.67~18.90)	5.28(4.36~7.27)	1.03±0.53
χ ² / <i>F</i>		70.19	105.87	40.82
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

^{*}:*P*<0.05,**:*P*<0.01,与健康对照组比较;[#]:*P*<0.05,与正常 Alb 尿组比较;[△]:*P*<0.01,与大量 Alb 尿组比较。

3 讨论

近年研究发现维生素 D 缺乏是慢性肾脏病患者的突出特征^[3]。本文研究显示,T2DM 患者正常 Alb 尿组、微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组血清 25-(OH)D 依次降低,差异有统计学意义(*P*<0.01),微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组血清 25-(OH)D 与正常 Alb 尿组和健康对照组比较明显降低,差异有统计学意义(*P*<0.01)。进一步证实维生素 D 缺乏的现实状况,并且尿

蛋白量越大,维生素 D 缺乏越严重。维生素 D 缺乏不仅可以加重胰岛素抵抗、使胰岛 β 细胞功能紊乱,而且可以增加糖尿病血管并发症的发病率。而肾脏损伤病变也使得维生素 D 的吸收水平较健康者差,排泄增多,更加重了维生素 D 的缺乏。杨焯等^[4]研究发现,活性维生素 D₃ 可通过抑制糖尿病大鼠肾脏转化生长因子 β₁(TGF-β₁)对糖尿病大鼠肾脏损伤有预防保护作用。另外,补充维生素 D 可减轻胰岛素抵抗,保护胰岛 β

细胞,控制 T2DM 患者血糖水平,间接保护肾脏。

HCY 是蛋氨酸代谢的中间产物,是动脉粥样硬化重要的潜在致病因素^[5]。大量的研究表明高 HCY 血症可以损伤血管内皮,在 DN 的发生、发展中可能发挥了一定的作用^[6]。本文结果显示,微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组血清 HCY 较健康对照组均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),且大量 Alb 尿组 HCY 水平较微量 Alb 尿组和正常 Alb 尿组明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。表明在糖尿病并发肾脏轻微损伤时 HCY 就已明显升高。Tomislav 等^[7]研究发现,1 型糖尿病患者蛋白尿和 eGFR 正常时,血浆 HCY 就与视网膜病变独立相关,进一步证实了 HCY 的内皮损伤作用。姚立腾等^[8]认为高 HCY 血症可以作为一种内源性致病因素,在 DN 的发展中发挥了一定的作用,具体的作用机制有待进一步研究。

β_2 -MG 是人白细胞组织相容性抗原(HLA)的轻链,由 100 个氨基酸残基组成的单链多肽,属于低分子蛋白质,相对分子质量约为 12×10^3 ^[9]。 β_2 -MG 能自由通过肾小球滤过膜,由肾小球滤过的 β_2 -MG 经肾小管时几乎全部被重吸收,如果 β_2 -MG 排出增高,则说明肾小管重吸收功能障碍。因此, β_2 -MG 检测可作为衡量糖尿病患者轻度肾损伤的一项简便而又敏感的方法。但是 β_2 -MG 易受炎症、肿瘤、免疫等多种因素影响而升高,特异度较差。微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组血清 β_2 -MG 较健康对照组均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),大量 Alb 尿组 β_2 -MG 水平较微量 Alb 尿组和正常 Alb 尿组明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$),说明微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组的肾损伤程度逐渐加重。综合比较, β_2 -MG 水平在 DN 患者的肾损伤反映程度上,具有一定的参考价值。

25-(OH)D 是体内维生素 D 最主要的存在形式,包括 25 羟维生素 D₂ 和 25 羟维生素 D₃。肾脏病变时可能会影响维生素 D 的代谢,也有研究提示糖尿病患者的维生素 D 缺乏与 DN 独立相关^[10]。本文结果显示,正常 Alb 尿组、微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组血清 25-(OH)D 依次降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。结果表明,肾脏损伤越严重,25-(OH)D 水平越低,具体是肾脏损伤导致 25-(OH)D 水平降低还是 25-(OH)D 水平降低导致肾脏损伤,尚需进一步研究。

刘会苗等^[11]研究,血清 25-(OH)D 与 β_2 -MG 的水平呈负相关。微量 Alb 尿组和大量 Alb 尿组血清 HCY、 β_2 -MG 较健康对照组均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果表明,蛋白排泄量越大,肾功能损伤越严重,血清 HCY、 β_2 -MG 水

平越高,血清 25-(OH)D 水平越低,血清 HCY、 β_2 -MG 水平对于肾脏损伤的评估起到了一定的作用。维生素 D 具有改善血糖水平、保护肾脏的功能,如早期给予糖尿病患者维生素 D 的补充,对减缓 DN 的发展将有很大的临床意义。

参考文献

[1] Mao S,Xiang W,Huang SM,et al. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus [J]. Clinica Chimica Acta,2014,431(2):206-210.

[2] 谢能轩,熊志泉,郑丽梅,等. 血清胱抑素 C 和 β_2 -微球蛋白在糖尿病肾病诊断中的临床意义[J]. 中国实验诊断学,2012,16(3):441-443.

[3] ChauYY,Kumar J. Vitamin D in chronic kidney disease[J]. Indian J Pediatr,2012,79(8):1062-1068.

[4] 杨烨,张园园,田燕燕,等. 活性维生素 D3 对糖尿病肾病大鼠转化生长因子 β_1 及相关因子的调节作用[J]. 中华内分泌代谢杂志,2015,31(1):66-70.

[5] Arduino A,Richard J. Homocysteine and cardiovascular risk[J]. Am Coil Cardiol,2011,58(10):1034-1035.

[6] 刘小林. 2 型糖尿病患者血浆同型半胱氨酸检测的临床意义[J]. 临床输血与检验,2010,12(1):41-43.

[7] Tomislav B,Kristina B,Lea D. Plasma homocysteine is associated with retinopathy in type 1 diabetic patients in the absence of nephropathy[J]. Seminars in Ophthalmology,Early Online,2014,28(1):1-5.

[8] 姚立腾,王锦驹. 血清胱抑素 C 和视黄醇结合蛋白联合检测在糖尿病肾病临床诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(5):440-441.

[9] 潘盛榕. 血清胱抑素 C 与 β_2 微球蛋白联合检测对糖尿病肾病的诊断意义[J]. 广州医药,2012,43(1):49-50.

[10] Diaz VA,Mainous AG 3rd,Carek PJ,et al. The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: implications for health disparities[J]. Am Board Fam Med,2009,22(5):521-527.

[11] 刘会苗,秦贵军,余勤,等. 2 型糖尿病肾病患者血清 25-羟维生素 D3 的变化及意义[J]. 中华内分泌代谢杂志,2011,27(12):1002-1003.

(收稿日期:2015-10-28)

(上接第 911 页)

复发和预后评估较为广泛的肿瘤标志物;而汪晓东等^[6]报道 CRP 与结直肠癌有潜在的关系,有较好的应用前景,单项检测肿瘤标志物其敏感性、特异性、准确性往往较低,从而限制了其应用价值。由此可见,联合检测 CEA、CA199、CRP,能够有效提高结直肠癌诊断的敏感性、准确性,并且对于患者术前评估及预后判断也极具临床价值。

参考文献

[1] 芮桥安,王玉明. 血清肿瘤标志物联检在结肠直肠癌诊断中的价值[J]. 昆明医学院学报,2012,33(6):131-132.

[2] 姜毅,金晓炜,张建玲,等. 血清肿瘤标志物的变化与结直肠癌中医辨证分型相关性研究[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(3):

27-29.

[3] Mazhar D,Ngan S. C-reactive protein and colorectal cancer[J]. QJM,2006,99(8):555-559.

[4] 张梁,黄涵,邓巧莹. CRP、CEA 联合检测在大肠癌中表达及其临床意义[J]. 右江医学,2009,37(4):432-433.

[5] 齐宇,李鑫,杨鲲,等. 支气管肺泡灌洗液中 CY-FRA21-1、NSE 和 CEA 联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 郑州大学学报,2010,45(4):618.

[6] 汪晓东,邓磊,吕东昊,等. 结直肠患者术前 SAA、CARP、CEA 和 CA199 水平的临床诊断价值[J]. 四川医学,2009,30(3):340-342.

(收稿日期:2015-11-08)