

• 论 著 •

血清同型半胱氨酸和低密度脂蛋白检测在 2 型糖尿病患者 糖尿病足诊断中的价值*

刘 刚, 赵 玉, 李芳菲

(秦皇岛市第二医院血液内分泌科, 河北秦皇岛 066600)

摘 要:目的 分析血清同型半胱氨酸(Hcy)和低密度脂蛋白(LDL)检测在 2 型糖尿病患者糖尿病足诊断中的价值。方法 选取 2016 年 1 月至 2019 年 1 月于该院收治的 300 例 2 型糖尿病患者作为研究对象, 根据是否合并糖尿病足将其分为糖尿病足组和无糖尿病足患者组, 分别为 88 例和 212 例; 另外, 选取同期年龄及性别与之匹配的 220 例体检健康者作为对照组。用电化学发光免疫法检测各组 Hcy 水平; 用免疫比浊法检测 LDL 水平; 各组间进行比较; 绘制 ROC 曲线分析这两项指标在 2 型糖尿病足中的鉴别诊断效能; 分析其与糖尿病足严重程度之间的关系; 用 logistic 多因素回归分析 2 型糖尿病足的危险因素。结果 血清 Hcy 和 LDL 水平在糖尿病足组、无糖尿病足患者组和对照组依次降低, 3 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线), 血清 Hcy 和 LDL 单项指标对 2 型糖尿病患者糖尿病足和非糖尿病足有一定鉴别诊断效能, 而两者联合可明显提高其诊断效能。按照 Wagner 分级法将 88 例 2 型糖尿病足患者根据严重程度分为轻度(28 例)、中度(40 例)和重度(20 例), 糖尿病足轻、中、重度患者血清 Hcy 和 LDL 水平依次升高, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。经 logistic 多因素回归分析得知, 病程 ≥ 8 年、年龄 > 55 岁、Hcy $\geq 17.934 \mu\text{mol/L}$ 和 LDL $\geq 6.168 \text{ mmol/L}$ 是导致 2 型糖尿病并发糖尿病足的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 血清 Hcy 和 LDL 对 2 型糖尿病足鉴别诊断具有一定价值, 两者联合可明显提高其效能, 是导致 2 型糖尿病并发糖尿病足的独立危险因素之一。

关键词: 2 型糖尿病; 糖尿病足; 同型半胱氨酸; 低密度脂蛋白; 临床价值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.05.012

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2020)05-0564-04

文献标识码: A

Clinical value of serum homocysteine and low density lipoprotein in type 2 diabetic foot*

LIU Gang, ZHAO Yu, LI Fangfei

(Department of Hematoendocrinology, the Second Hospital of Qinhuangdao,
Qinhuangdao, Hebei 066600, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical value of serum homocysteine (Hcy) and low density lipoprotein (LDL) in type 2 diabetic foot. **Methods** Three hundred patients with type 2 diabetes mellitus admitted to our hospital from January 2016 to January 2019 were selected as the study subjects. According to whether they had diabetic foot, they were divided into diabetic foot group (88 cases) and diabetic group (212 cases), and 220 healthy people matched with age and sex were selected as the control group. The levels of Hcy in each group were detected by electrochemiluminescence immunoassay, LDL levels were detected by immunoturbidimetry, and their differences were compared. The ROC curve was drawn to analyze its differential diagnostic efficacy in foot of type 2 diabetes mellitus; the relationship between Hcy level and severity of foot of diabetes mellitus was analyzed; and the risk factors of foot of type 2 diabetes mellitus were analyzed by logistic multivariate regression. **Results** The levels of serum Hcy and LDL in diabetic foot group, diabetic group and control group decreased in turn, and the difference was statistically significant among the three groups ($P < 0.05$). Drawing ROC curve, serum Hcy and LDL indices have certain differential diagnostic efficacy in type 2 diabetic foot and non-diabetic foot, and the combination of them can significantly improve the diagnostic efficiency. According to Wagner classification, 88 patients with type 2 diabetic foot were divided into mild (28 cases), moderate (40 ca-

* 基金项目: 秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(201703A059)。

作者简介: 刘刚, 男, 主治医师, 主要从事内分泌的相关研究。

本文引用格式: 刘刚, 赵玉, 李芳菲. 血清同型半胱氨酸和低密度脂蛋白检测在 2 型糖尿病患者糖尿病足诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(5): 565-567.

ses) and severe (20 cases) according to the severity. Serum Hcy and LDL in patients with mild, moderate and severe diabetic foot increased gradually, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The logistic multivariate regression analysis showed that duration of disease (>8 years), age (>55 years), Hcy ($\geq 17.934 \mu\text{mol/L}$) and LDL ($\geq 6.168 \text{ mmol/L}$) were independent risk factors for type 2 diabetes mellitus complicated with diabetic foot ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum Hcy and LDL have certain value in differential diagnosis of type 2 diabetic foot. The combination of them can obviously improve their efficacy, and is one of the independent risk factors leading to type 2 diabetic foot complicated with diabetic foot.

Key words: type 2 diabetes mellitus; foot disease; homocysteine; low density lipoprotein; clinical value

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病,是威胁人类健康的重要疾病之一,目前我国已成为仅次于印度的糖尿病高发国家,患者以 2 型糖尿病为主。近年来,糖尿病发病率呈上升趋势,引起了社会各界的关注^[1-2]。多数患者病程均较长,而且随病程延长,可发生大血管损伤和微血管病变,累及心、脑、肾、眼、周围神经、足等,糖尿病足的发病率约为 8.57%,若不经处理或处理不及时,最终会导致截肢,糖尿病患者的截肢率是非糖尿病患者的 17~40 倍^[3-4]。同型半胱氨酸(Hcy)和低密度脂蛋白(LDL)是评价心血管病变的重要指标,但在外周血管病变中的研究较少^[5-6]。本研究选取了 88 例 2 型糖尿病并发糖尿病足的患者和 212 例未并发糖尿病足的糖尿病患者,分析了上述人群血清 Hcy 和低密度脂蛋白(LDL)检测的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2016 年 1 月至 2019 年 1 月本院收治的 2 型糖尿病患者纳入本研究。纳入标准:(1)有 2 型糖尿病确诊史,糖尿病足为首诊;(2)病程 ≥ 2 年。排除标准:(1)有除糖尿病足外其他并发症者;(2)合并心血管疾病者;(3)合并血脂代谢异常者。符合上述标准者共 300 例,根据是否并发糖尿病足将其分为糖尿病足患者组和无糖尿病足患者组,分别为 88 例和 212 例。糖尿病足患者组:男 48 例、女 40 例,年龄 40~70 岁,平均(59.31 $\pm$ 7.08)岁,平均体质指数(BMI)为(26.65 $\pm$ 3.35)kg/m²;无糖尿病足患者组:男 112 例、女 100 例,年龄 40~70 岁,平均(58.89 $\pm$ 6.93)岁,平均 BMI 为(26.48 $\pm$ 3.11)kg/m²;两组性别、年龄及 BMI 等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。另外,选取同期年龄、性别与上述两组人群匹配的 220 例体检结果为健康者作为对照组。

1.2 方法

1.2.1 检测指标及方法 收集所有研究对象入组后第 1 d 空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min。用电化学发光免疫法检测各组 Hcy 水平;用免疫比浊法检测 LDL 水平。

1.2.2 收集资料 收集并整理 2 型糖尿病患者临床资料,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、BMI、病程、糖

尿病情况(空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白)等。

1.3 判断标准 按照 Wagner 分级法^[7]将糖尿病足严重程度分为 4 级,无(0 级):皮肤完整,无可见溃疡但有发生足溃疡的危险因素;轻度(1 级):皮肤浅表溃疡,且无感染;中度(2~3 级):皮肤深溃疡伴或不伴感染;重度(4~5 级):局限性或全足坏疽。

1.4 统计学处理 用 SPSS20.0 统计学软件分析本研究所有数据;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验或单因素方差分析;计数资料用百分率表示,用 χ^2 比较;用 logistic 多因素回归分析 2 型糖尿病足的危险因素;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 Hcy 和 LDL 水平比较 血清 Hcy 和 LDL 水平在糖尿病足患者组、无糖尿病足患者组和对照组依次降低,3 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组血清 Hcy 和 LDL 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	LDL(mmol/L)
糖尿病足患者组	88	20.89 $\pm$ 5.92 [*]	8.68 $\pm$ 3.64 [*]
无糖尿病足患者组	212	14.73 $\pm$ 3.54 [#]	5.26 $\pm$ 1.47 [#]
对照组	220	10.11 $\pm$ 2.39	1.73 $\pm$ 0.55
<i>F</i>		27.682	16.375
<i>P</i>		0.000	0.000

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$;与无糖尿病足患者组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

2.2 血清 Hcy 和 LDL 水平对糖尿病足的诊断效能 绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),见图 1。血清 Hcy 和 LDL 单项指标对 2 型糖尿病患者糖尿病足均有一定鉴别诊断效能,而两者联合可明显提高其诊断效能,见表 2。

表 2 血清 Hcy 和 LDL 在 2 型糖尿病足中的鉴别诊断效能

指标	AUC	95%CI	<i>P</i>	截断值	敏感度(%)	特异度(%)
Hcy($\mu\text{mol/L}$)	0.748	0.702~0.816	<0.05	17.934 $\mu\text{mol/L}$	75.46	68.35
LDL(mmol/L)	0.716	0.684~0.779	<0.05	6.168 mmol/L	72.48	65.07
Hcy,LDL	0.905	0.862~0.937	<0.05	17.356 $\mu\text{mol/L}$ 、 5.937 mmol/L	83.53	76.94

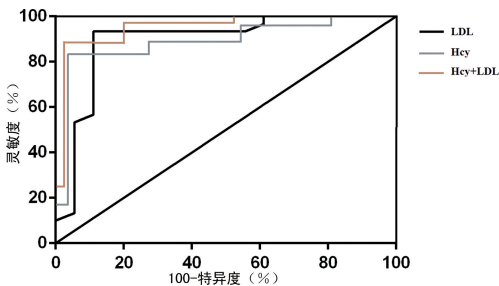


图 1 血清 Hcy 和 LDL 对 2 型糖尿病患者糖尿病足鉴别诊断的 ROC 曲线

2.3 血清 Hcy 和 LDL 与糖尿病足严重程度之间的关系 按照 Wagner 分级法将 88 例 2 型糖尿病足患者根据严重程度分为轻度(28 例)、中度(40 例)和重度(20 例),糖尿病足轻、中、重度患者血清 Hcy 和 LDL 逐渐升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 血清 Hcy 和 LDL 与糖尿病足严重程度之间的关系($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	LDL(mmol/L)
重度组	20	23.49 $\pm$ 4.35 [*]	9.05 $\pm$ 2.88 [*]
中度组	40	21.60 $\pm$ 2.71 [#]	6.31 $\pm$ 1.59 [#]
轻度组	28	18.92 $\pm$ 1.17	5.38 $\pm$ 0.94
<i>F</i>		27.682	16.375
<i>P</i>		0.000	0.000

注:与轻度组比较,[#] $P<0.05$;与中度组比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.4 2 型糖尿病足危险因素的 logistic 多因素回归分析 经 logistic 多因素回归分析得知,病程 ≥ 8 年、年龄 >55 岁、Hcy $\geq 17.934\ \mu\text{mol/L}$ 和 LDL $\geq 6.168\ \text{mmol/L}$ 是导致 2 型糖尿病并发糖尿病足的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 2 型糖尿病足危险因素的 logistic 多因素回归分析						
影响因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
病程 ≥ 8 年	1.226	0.317	9.963	0.000	1.892	1.503~2.357
年龄 >55 岁	0.708	0.236	4.628	0.026	1.268	1.135~1.469
Hcy $\geq 17.934\ \mu\text{mol/L}$	0.831	0.287	5.893	0.008	1.646	1.391~1.823
LDL $\geq 6.168\ \text{mmol/L}$	0.792	0.264	5.389	0.012	1.593	1.207~1.935

注:赋值因变量,并发病足为 1,无病足为 0;自变量:病程 ≥ 8 年为 1, ≤ 8 年为 0;年龄 >55 岁为 1, ≤ 55 岁为 0;Hcy $\geq 17.934\ \mu\text{mol/L}$ 为 1, $\leq 17.934\ \mu\text{mol/L}$ 为 0;LDL $\geq 6.168\ \text{mmol/L}$ 为 1, $\leq 6.168\ \text{mmol/L}$ 为 0。

3 讨 论

糖尿病足是高血糖长期损伤血管及神经所致,最终导致其并发周围神经病变及各种不同程度下肢血管病变,下肢(皮肤或及深部组织)被破坏,是糖尿病患者常见严重并发症之一,同时也是糖尿病致残、致死的主要原因之一^[8-9]。Hcy 是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的一种含硫氨基酸,正常情况下,其可在体内被分解代谢,并维持在较低水平,但易受心血管及

外周血管疾病影响而明显升高,是卒中等心脑血管病的危险因素^[10-11]。本研究发现无糖尿病足患者组血清 Hcy 水平明显高于对照组($P<0.05$),这可能是因为糖尿病患者存在胰岛素抵抗,Hcy 转硫及甲基化两个关键酶(胱硫醚 β 合成酶和亚甲基四氢叶酸还原酶)活性降低,Hcy 水平相应升高^[12]。此外还发现糖尿病足患者组血清 Hcy 水平亦高于无糖尿病足患者组($P<0.05$),这可能是因为高 Hcy 可导致血管(大小血管及微血管)内皮细胞功能紊乱,诱导内皮细胞坏死及凋亡等,同时促进血管平滑肌细胞增殖,破坏机体凝血-纤溶系统平衡,最终参与血管硬化及血栓形成,累及下肢血管,可导致糖尿病足发生,两者互相关联^[13-14]。

近年发现,糖尿病足患者足背动脉存在不同程度粥样硬化,是导致病足溃疡不愈和远期截肢的重要原因之一^[15]。LDL 是一种运载胆固醇进入外周组织细胞的脂蛋白颗粒,可被氧化成氧化低密度脂蛋白,当后者过量产生时,其便可携带胆固醇沉积于动脉壁上,引起动脉硬化^[16]。在本研究中,糖尿病足患者组血清 LDL 水平高于无糖尿病足患者组,后者又明显高于对照组,提示血清 LDL 在糖尿病足的进展过程中占有一定地位,与前述观点基本吻合。截至目前,超声仍是鉴别糖尿病足和糖尿病非病足的重要手段之一,但确诊时间相对较晚,不利于疾病干预及阻断^[17]。因此寻找合理有效的血清学指标十分重要。鉴于以上两种指标在糖尿病足患者和单纯糖尿病患者中的差异,本研究绘制 ROC 曲线探讨其鉴别诊断价值,发现血清 Hcy 和 LDL 单项指标在 2 型糖尿病足和非病足均有一定鉴别诊断效能,但两者联合可明显提高其诊断效能,为糖尿病足患者的鉴别诊断提供了新的方向。此外,本研究还发现血清 Hcy 和 LDL 在糖尿病足轻、中、重度患者中逐渐升高,提示两者与糖尿病足严重程度相关,在一定程度上可辅助或粗略判断其价值,但具体原因尚不清楚,有待后续探讨。鉴于两者在糖尿病足鉴别诊断及严重程度中的临床价值,本研究大胆猜想其可能与病足发生密切相关,通过收集患者临床资料并经 logistic 多因素回归分析得知,病程 ≥ 8 年、年龄 >55 岁、Hcy $\geq 17.934\ \mu\text{mol/L}$ 和 LDL $\geq 6.168\ \text{mmol/L}$ 是导致 2 型糖尿病并发糖尿病足的独立危险因素,与前述猜想相吻合,提示临床工作者及患者本人除注意血糖相关常见指标的控制外,还须多关注血清 Hcy 和 LDL 的改变,做到提前干预,降低致残率。

4 结 论

血清 Hcy 和 LDL 对 2 型糖尿病足鉴别诊断具有一定价值,两者联合可明显提高其效能,是导致 2 型糖尿病并发糖尿病足的独立危险因素之一。

参考文献

[1] BOLES A,KANDIMALLA R,REDDY (下转第 572 页)

- 1004.
- [7] 曾敏,熊怡淞,俞娟,等. 四川地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性检测[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(10): 1363-1365.
 - [8] 李洁,程筱雯,汪波,等. 安徽汉族冠心病患者 CYP2C19 基因多态性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(5): 784-788.
 - [9] 郭志强,贾正平,马骏,等. 甘肃回族藏族人群 CYP2C19 基因多态性分析[J]. 实用药物与临床, 2010, 13(2): 95-97.
 - [10] ZUO L J, GUO T, XIA D Y, et al. Allele and genotype frequencies of CYP3A4, CYP2C19, and CYP2D6 in Han, Uighur, Hui, and Mongolian Chinese populations [J]. Genet Test Mol Biomark, 2012, 16(2): 102-108.
 - [11] WANG S M, ZHU A P, LI D, et al. Frequencies of genotypes and alleles of the functional SNPs in CYP2C19 and CYP2E1 in mainland Chinese Kazakh, Uygur and Han populations[J]. J Hum Genet, 2009, 54(6): 372-375.
 - [12] ZOU J J, XIE H G, CHEN S L, et al. Influence of CYP2C19 loss-of-function variants on the antiplatelet effects and cardiovascular events in clopidogrel-treated Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(4): 771-777.
 - [13] ZHUO Z L, XIAN H P, LONG Y, et al. Association between CYP2C19 and ABCB1 polymorphisms and clopidogrel resistance in clopidogrel-treated Chinese patients [J]. Anatol J Cardiol, 2018, 19(2): 123-129.
 - [14] XUHONG Y, SINONG Z, JIANPING L, et al. A PCR-lateral flow assay system based on gold magnetic nanoparticles for CYP2C19 genotyping and its clinical applications[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 636-643.
 - [15] ZHOU Q, YU XM, LIN H B, et al. Genetic polymorphism, linkage disequilibrium, haplotype structure and novel allele analysis of CYP2C19 and CYP2D6 in Han Chinese[J]. Pharmacogenomics J, 2009, 9(6): 380-394.
 - [16] HU L M, DAI D P, HU G X, et al. Genetic polymorphisms and novel allelic variants of CYP2C19 in the Chinese Han population [J]. Pharmacogenomics, 2012, 13(14): 1571-1581.
 - [17] 刘玉兰, 吴允凤, 高川川, 等. 北京地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性检测[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(3): 361-363.
 - [18] 袁晓文, 赵学峰, 邱铨, 等. 广东佛山地区冠心病患者 CYP2C19 基因多态性分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(19): 2926-2928.
 - [19] GU S, SUN Y, HAN R, et al. Association between genetic polymorphisms of cytochrome P450 2C19 and the risk of cerebral ischemic stroke in Chinese[J]. BMC Med Genet, 2014, 15(1): 83.

(收稿日期: 2019-06-18 修回日期: 2019-11-02)

(上接第 567 页)

- P H. Dynamics of diabetes and obesity: epidemiological perspective[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(5): 1026-1036.
- [2] 张牡丹, 唐迅, 靳丹瑶, 等. 中国成年人糖尿病患病率 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(6): 852-857.
 - [3] 吴航, 孙子林. 着眼糖尿病并发症, 降糖与减肥并重——2017 年版 AACE/ACE2 型糖尿病综合管理方案共识声明解读[J]. 中国全科医学, 2017, 20(21): 2555-2560.
 - [4] 王占国, 牛静雅, 武鸣, 等. 社区糖尿病患者糖尿病足病知识状况及其影响因素研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(9): 662-665.
 - [5] 黄子初. 冠心病患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇与同型半胱氨酸、D-二聚体含量分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(1): 55-57.
 - [6] 徐亮, 李美英, 周曾. 小而密低密度脂蛋白胆固醇联合同型半胱氨酸检测对脑梗死老年患者预后评估的价值[J]. 安徽医学, 2017, 38(9): 64-68.
 - [7] BRAVO-MOLINA A, LINARES-PALOMINO J P, VERA-ARROYO B, et al. Inter-observer agreement of the Wagner, University of Texas and PEDIS classification systems for the diabetic foot syndrome [J]. Foot Ankle Surg, 2018, 24(1): 60-64.
 - [8] 王丹丹, 林海燕, 戴文珍, 等. 糖尿病足溃疡患者预后特点及危险因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(11): 866-868.
 - [9] 莫泽伟, 陈道雄, 全会标, 等. 初发糖尿病足溃疡患者的生存预后研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(28): 77-84.
 - [10] 孙曼丽, 韩卫星. 叶酸、同型半胱氨酸与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(2): 223-226.
 - [11] 段平, 尹德录. 高同型半胱氨酸代谢酶基因多态性与冠心病发病关系的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(2): 249-251.
 - [12] 妊娠期糖尿病胰岛素抵抗与同型半胱氨酸水平的相关性[J]. 中国热带医学, 2017, 17(12): 1243-1246.
 - [13] 芥子酸拮抗同型半胱氨酸诱导的血管内皮细胞凋亡及焦亡[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(11): 1096-1101.
 - [14] 陈洪娜, 唐文照, 闫志晖, 等. Diplocone 对同型半胱氨酸致血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(7): 666-670.
 - [15] 陈涛, 黄丽华, 涂梅, 等. 2 型糖尿病大血管病变患者足背动脉内-中膜厚度与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(8): 712-715.
 - [16] 吴嘉, 汪俊军. 小而密低密度脂蛋白检测方法及应用进展[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(6): 417-420.
 - [17] 张红, 哈斯, 王晓磊. 超声检查糖尿病周围神经和足背动脉及肌电图的比较研究[J]. 生物医学工程与临床, 2017, 21(1): 30-37.

(收稿日期: 2019-06-08 修回日期: 2019-10-25)