·论　　著·

2 型糖尿病合并高血压患者血清同型半胱氨酸及常用肾功能指标检测分析*

何小魁，万晓华，张晓红，耿红艳，周学红，刘向祎△
（首都医科大学附属北京同仁医院检验科，北京 100730）

摘　要：目的　探讨 2 型糖尿病（T2DM）合并高血压患者血清同型半胱氨酸（Hcy）及常用肾功能指标水平的相关性。**方法**　选取 2019 年 3—8 月在首都医科大学附属北京同仁医院治疗的 T2DM 患者 249 例作为研究对象，根据患者是否患有高血压分为合并高血压组（T2DM＋高血压组，144 例）和无高血压组（T2DM 组，105 例）。对所有患者检测血清 Hcy、血清肌酐（Cr）、尿微量清蛋白/Cr（ACR）、尿免疫球蛋白 G/Cr（IGU/Cr）、尿转铁蛋白/Cr（TRU/Cr）、尿 α1-微量球蛋白/Cr（α1/Cr），并计算肾小球滤过率估计值（eGFR），观察两组上述指标的差异；同时对所有患者血清 Hcy 与肾功能指标进行相关性分析。**结果**　T2DM＋高血压组 Hcy、ACR、IGU/Cr、TRU/Cr、α1/Cr 水平均高于 T2DM 组，T2DM＋高血压组 eGFR 低于 T2DM 组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。Hcy 与 ACR、IGU/Cr、TRU/Cr、α1/Cr 均呈正相关（$r=0.133$、0.125、0.125、0.218，均 $P<0.05$），与 eGFR 呈负相关（$r=-0.358$，$P<0.05$）。**结论**　T2DM 合并高血压患者血清 Hcy 及常用反映肾功能早期损伤的检测指标水平均较单纯 T2DM 患者高，且 Hcy 与肾功能检测指标存在相关性，临床应引起重视。

关键词：2 型糖尿病；　高血压；　同型半胱氨酸；　尿蛋白四项；　肾小球滤过率
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2020.24.011　　**中图法分类号：**R587.1
文章编号：1673-4130(2020)24-2986-04　　**文献标识码：**A

Detection and analysis of serum homocysteine and common renal function indexes in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with hypertension*

HE Xiaokui, WAN Xiaohua, ZHANG Xiaohong, GENG Hongyan, ZHOU Xuehong, LIU Xiangyi△
(*Department of Clinical Laboratory, Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing* 100730, *China*)

Abstract: Objective　To investigate the correlation between the serum level of homocysteine (Hcy) and common renal function indexes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with hypertension. **Methods**　A total of 249 patients with T2DM who were treated in Beijing Tongren Hospital from March 2019 to August 2019 were divided into two groups according to whether they had hypertension including the group with hypertension (T2DM + hypertension group, 144 cases) and the group without hypertension (T2DM group, 105 cases). Serum Hcy, serum creatinine (Cr), urinary microalbumin/creatinine (ACR), urinary immunoglobulin G/creatinine (IGU/Cr), urinary transferrin/creatinine (TRU/Cr), urinary α 1-microglobulin/creatinine (α1/Cr) were measured in all subjects, the glomerular filtration rate (eGFR) was calculated, and the difference between the two groups was observed. At the same time, the correlation between serum Hcy and renal function indexes was analyzed. **Results**　The levels of Hcy, ACR, IGU/Cr, TRU/Cr and α1/Cr in the T2DM+hypertension group were higher than those in the T2DM group, the eGFR level of T2DM+hypertension group was lower than that of T2DM group, the differences were statistically significant (all $P<0.05$). Hcy was positively correlated with ACR, IGU/Cr, TRU/Cr and α 1/Cr ($r=0.133$, 0.125, 0.125, 0.218 respectively, all $P<0.05$), and negative correlated with eGFR ($r=-0.358$, $P<0.05$). **Conclusion**　The level of Hcy in serum of T2DM patients with hypertension and the commonly used detection indexes reflecting early renal function damage are higher than those of T2DM patients alone, and Hcy correlated with the detection

*　**基金项目：**北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划（2015-3-014）。
作者简介：何小魁，女，主治医师，主要从事临床生化与免疫学研究。　△　**通信作者**，E-mail：liuxiangyi2010@163.com。
本文引用格式：何小魁，万晓华，张晓红，等. 2 型糖尿病合并高血压患者血清同型半胱氨酸及常用肾功能指标检测分析[J]. 国际检验医学杂志，2020，41(24)：2986-2989.

indexes of renal function, which should be paid more attention in clinical practice.

Key words: type 2 diabetes;　hypertension;　homocysteine;　four items of urine protein;　glomerular filtration rate

随着人们生活水平的提高，2 型糖尿病（T2DM）及高血压的发病率逐年升高，二者常并存，且均为导致终末期肾病的常见疾病，因此对糖尿病合并高血压患者更应关注其肾功能的监测及引起肾损伤的危险因素[1-2]。临床上常用的反映肾损伤的指标主要包括血肌酐（Cr）、血尿素氮及尿液蛋白，其中尿液微量蛋白检测是目前公认较灵敏的反映肾脏早期损伤的指标[3-4]。同型半胱氨酸（Hcy）是机体内含硫氨基酸的代谢中间产物[5]，既往研究表明 Hcy 与糖尿病及高血压引起的肾病密切相关[6-8]，高水平 Hcy 能促使 T2DM 患者的肾损伤，且与糖尿病肾病的进程有关，是糖尿病肾病的独立危险因素之一；高血压肾损伤与血中高水平 Hcy 相互作用，形成恶性循环，使得高血压肾病患者 Hcy 水平明显升高。因此，对糖尿病合并高血压患者进行 Hcy 检测具有重要的临床价值。但目前有关糖尿病合并高血压患者血清 Hcy 水平及其与肾功能关系的报道较少，笔者通过对 T2DM 合并高血压患者 Hcy 及常用肾功能指标的检测，分析 Hcy 与肾功能指标的相关性，以期为进一步临床治疗与预防提供参考依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2019 年 3－8 月在首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科住院治疗的 T2DM 患者 249 例作为研究对象，纳入标准：所有病例均符合《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 年版）》中 T2DM 诊断标准[9]，患者有典型的糖尿病症状，随机血糖≥11.1 mmol/L，或空腹血糖≥7.0 mmol/L，或口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖≥11.1 mmol/L，经临床确诊为 T2DM，且各项临床检查资料完整。排除标准：合并其他代谢性疾病；合并严重自身免疫性疾病；合并严重肝功能障碍；合并活动性感染；合并恶性肿瘤等终末期疾病。高血压诊断符合《中国高血压防治指南（2018 年修订版）》的诊断标准[10]，根据患者是否合并高血压分为两组：合并高血压组（T2DM＋高血压组，144 例）和无高血压组（T2DM 组，105 例）。T2DM＋高血压组中，男 76 例，女 68 例；年龄 61.00（55.00～68.00）岁。T2DM 组中，男 64 例，女 41 例；年龄 61.00（49.50～66.00）岁。两组性别构成比例及年龄比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

1.2　仪器与试剂　血清 Hcy 试剂及校准品来自北京利德曼生化公司，血清 Cr、尿液微量蛋白等检测均采用相应检测仪器的原装配套试剂及校准品，所有试剂精密度均符合实验室要求。在美国贝克曼库尔特公司 AU5800 全自动生化分析仪上检测血清 Hcy（酶循环法）及 Cr（肌氨酸氧化酶法）；在美国贝克曼库尔特公司 Immage 免疫散射比浊仪上检测尿蛋白四项（免疫比浊法）：尿微量清蛋白（UMA）、尿免疫球蛋白 G（IGU）、尿转铁蛋白（TRU）及尿 α1-微量球蛋白（α1-MG），在美国贝克曼库尔特公司 DXC800 生化分析仪上检测尿液 Cr（肌氨酸氧化酶法），并通过本实验室信息管理系统自动计算尿蛋白与尿 Cr 的比值[UMA/Cr（ACR）、IGU/Cr、TRU/Cr、α1/Cr]。所有检测均严格按照实验室标准化操作规程进行操作。

1.3　方法　对所有受试者检测血清 Hcy、血清 Cr、ACR、IGU/Cr、TRU/Cr、α1/Cr，依据改良 MDRD 公式[11]计算肾小球滤过率（GFR），肾小球滤过率估算值（eGFR）＝ $175\times$血清 $Cr^{-1.234}\times$年龄$^{-0.179}$（如果是女性$\times0.79$），观察两组上述指标的差异；同时对所有患者血清 Hcy 与肾功能指标水平进行相关性分析。

1.4　统计学处理　采用 SPSS22.0 软件进行数据处理及统计学分析。计数资料采用构成比表示，组间比较采用 χ^2 检验；非正态分布计量资料采用 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示，组间比较采用非参数秩和检验；相关性分析采用 Spearman 相关分析。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　两组血清 Hcy 及肾功能指标检测分析　T2DM＋高血压组 Hcy、ACR、TRU/Cr、IGU/Cr 及 α1/Cr 均高于 T2DM 组，eGFR 低于 T2DM 组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），两组血清 Cr 比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

表 1　两组 Hcy 及肾功能指标检测分析[$M(P_{25}\sim P_{75})$]

组别	n	Hcy（μmol/L）	Cr（μmol/L）	ACR（mg/g）	TRU/Cr（mg/g）
T2DM＋高血压组	144	12.00（10.23～14.38）	65.90（55.23～83.50）	40.71（15.13～221.19）	4.55（2.73～7.98）
T2DM 组	105	11.10（9.45～13.05）	66.40（53.90～74.45）	22.16（8.68～71.67）	3.10（1.75～7.25）
Z		－2.614	－1.168	－2.814	－2.744
P		0.009	0.243	0.005	0.006

续表 2　两组 Hcy 及肾功能指标检测分析[$M(P_{25}\sim P_{75})$]

组别	n	IGU/Cr(mg/g)	α1/Cr(mg/g)	eGFR[mL/(min·1.73 m^2)]
T2DM+高血压组	144	10.20(6.39～23.17)	13.31(6.99～22.24)	105.25(85.65～130.43)
T2DM 组	105	6.97(4.01～16.71)	8.76(5.35～15.65)	113.80 (96.25～134.85)
Z		−3.143	−3.178	−2.164
P		0.002	0.001	0.030

2.2 患者血清 Hcy 与肾功能指标相关性分析　对所有患者血清 Hcy 和肾功能指标进行相关分析，结果显示，患者血清 Hcy 与 ACR、IGU/Cr、TRU/Cr、α1/Cr 均呈正相关（$r=0.133$、0.125、0.125、0.218，$P<0.05$），与 eGFR 呈负相关（$r=-0.358$，$P<0.05$）。见表 2。

表 2　T2DM 合并高血压患者血清 Hcy 与肾功能指标相关性分析

项目	ACR	TRU/Cr	IGU/Cr	α1/Cr	eGFR
r	0.133	0.125	0.125	0.218	−0.358
P	0.036	0.048	0.049	0.001	<0.001

3　讨　论

T2DM 是内分泌系统最常见的疾病，病理特征是全身性微血管病变，可以导致眼底、肾脏等受损。糖尿病肾病是 T2DM 最严重的并发症之一，如不能早期防治，患者晚期会出现严重的肾衰竭。T2DM 患者中高血压的患病率明显高于健康人群，且高血压会加重肾损伤，因此，对 T2DM 合并高血压患者更应尽早进行肾功能的监测，及时发现患者的肾受损情况，并尽早给予积极有效的干预措施，从而有效降低患者肾脏不良事件的发生[1-2]。

近年来，Hcy 在糖尿病肾病早期诊断中逐渐受到重视。有文献报道了 Hcy 对于早期诊断糖尿病肾病具有较高的灵敏度，值得推广[12-14]。高水平 Hcy 已被证实为高血压的独立危险因素，与高血压患者肾脏损伤程度密切相关[15]。因此，对糖尿病合并高血压患者进行血清 Hcy 的监测具有积极的临床意义。目前，临床上有关糖尿病合并高血压患者血清 Hcy 水平及其与肾功能关系的报道较少，笔者对 T2DM 合并高血压患者和单纯 T2DM 患者分别进行了血清 Hcy、血清 Cr 及尿液微量蛋白的检测，并通过血清 Cr、体质量及性别指标计算 eGFR[10]。本研究结果显示，T2DM+高血压组患者血清 Hcy 水平、尿液 ACR、TRU/Cr、IGU/Cr、α1/Cr 高于 T2DM 组患者，eGFR 低于 T2DM 组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），但两组血清 Cr 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。由于血清 Cr 的水平容易受到发热、运动及高蛋白饮食等多种外界因素的影响，且当血清 Cr 水平发生异常时，往往伴随着不可逆转的肾损伤，因此血清 Cr 并不属于反映早期肾损伤的敏感指标[16-17]。目前，糖尿病肾病早期主要通过计算 eGFR 和检测尿微量蛋白等项目确定，但通过血清 Cr 计算 eGFR 存在灵敏度不足、干扰因素多的局限性，因此仍有存在漏诊、误诊的可能性。尿液微量蛋白检测在早期肾损伤诊断中更为敏感[3-4]。UMA、IGU、TRU、α1-MG 是反映肾脏早期损伤的标志性蛋白，但其检测易受尿液浓度或尿量的影响，使检测结果出现异常波动而影响临床诊断结果。故推荐同时检测尿液 Cr 水平，再用上述尿液蛋白分别与尿液 Cr 的比值（ACR、TRU/Cr、IGU/Cr、α1/Cr）来进行临床研究[18-19]。本研究结果显示，T2DM 合并高血压患者血清 Hcy、ACR、TRU/Cr、IGU/Cr、α1/Cr 水平明显上升，eGFR 明显下降，表明 T2DM 合并高血压患者肾功能有不同程度的损伤，肾小球滤过功能减退。这与既往的一些报道基本吻合[20-21]，提示对 T2DM 合并高血压患者更应关注肾功能相关指标的监测。

笔者还对所有患者血清 Hcy 与临床常用肾功能检测指标进行了相关性分析，结果显示患者 Hcy 与 ACR、IGU/Cr、TRU/Cr、α1/Cr 均呈正相关（$r=0.133$、0.125、0.125、0.218，$P<0.05$），与 eGFR 呈负相关（$r=-0.358$，$P<0.05$），表明 Hcy 与反映早期肾损伤的指标存在相关性。既往研究显示，Hcy 可通过氧化应激引起微血管内皮损伤，诱导微血管平滑肌细胞增殖参与血管硬化形成，通过影响凝血和纤溶系统，引起微循环障碍等，从而诱发肾小动脉的收缩、肾动脉粥样硬化，影响肾脏的血流动力学，出现肾小球硬化和肾小管的损伤，从而导致肾损伤，提示 Hcy 可能参与肾脏病变的发生、发展过程，Hcy 作为反映早期肾损伤的指标有一定临床应用价值[22-23]。

4　结　论

T2DM 合并高血压患者血清 Hcy、ACR、TRU/Cr、IGU/Cr 及 α1/Cr 均较单纯 T2DM 患者高，eGFR 较单纯 T2DM 患者低，且 Hcy 与肾功能检测指标存在相关性，临床应重视 T2DM 合并高血压患者 Hcy 及肾功能指标的监测。

参考文献

[1]　陈长生. 糖尿病合并高血压病人肾功能与心脑血管事件

的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(16): 2031-2033.

[2] SKOV J, CHRISTIANSEN J S, POULSEN P L. Hypertension and diabetic nephropathy[J]. Endocr Dev, 2016, 31(3): 97-107.

[3] 郭巍, 赵春明, 赵岩峰, 等. 血清胱抑素 C 与四种尿微量蛋白联合检测在早期诊断肾功能损伤中的意义[J]. 中国医学创新, 2012, 5(31): 24-25.

[4] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.

[5] KOLLER A, SZENASI A, DORNYEI G, et al. Coronary microvascular and cardiac dysfunction due to homocysteine pathometabolism: a complex therapeutic design[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(25): 2911-2920.

[6] 杨舒羽, 曾素根. Hcy、HbA1c 和肾病指数联合检测对 2 型糖尿病早期肾损伤筛查的临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(11): 1329-1331.

[7] MAO S, XIANG W, HUANG S, et al. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Chim Acta, 2014, 431(8): 206-210.

[8] 赫岩, 张守琳, 石冲. 血清同型半胱氨酸和尿微量白蛋白联合检测对早期诊断高血压肾病的应用价值分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(18): 136-137.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.

[10] 孙立山, 陆柳, 汪明东, 等. 不同方程估算的肾小球滤过率在人群肾功能评价中的差异比较[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(10): 1370-1372.

[11] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.

[12] 李敬. 同型半胱氨酸与糖尿病微血管病变的相关性研究[J]. 实用糖尿病杂志, 2018, 14(6): 54-55.

[13] WIJEKOON E P, BROSNAN M E, BROSNAN J T. Homocysteine metabolism in diabetes[J]. Biochem Soc Trans, 2007, 35(5): 1175-1179.

[14] 马荣光. 探讨同型半胱氨酸的检测对于糖尿病肾病早期诊断的临床价值[J]. 中国实验诊断学, 2015, 79(4): 615-616.

[15] 练小芬, 温彩银. 尿微量清蛋白/尿肌酐、胱抑素 C 和同型半胱氨酸联合检测对高血压肾病早期的诊断价值[J]. 中国当代医药, 2018, 25(33): 146-148.

[16] 马善朵, 王维俊, 冯文. Hcy、ET-1 和 MALB 联合检测用于妊娠高血压疾病患者肾损伤的早期诊断[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 120-122.

[17] 杨顺露, 张寅飞. 老年人 ACR 检测及其与糖尿病、高血压肾功能损害的相关性研究[J]. 中国初级卫生保健, 2019, 33(7): 109-111.

[18] 唐家玉, 庞土凤, 陈康荣, 等. 4 项尿微量蛋白定量检测诊断糖尿病肾病早期的临床研究[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(2): 240-243.

[19] 林志强, 刘继来, 林青, 等. 尿微量白蛋白/尿肌酐、尿转铁蛋白/尿肌酐、尿 α1M/尿肌酐、尿免疫球蛋白/尿肌酐参考区间建立[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(31): 167-169.

[20] 左小芹, 代青湘. 老年高血压合并 2 型糖尿病患者血尿酸、血清同型半胱氨酸水平及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(5): 1052-1053.

[21] 张竞文, 程琼, 谭文. 2 型糖尿病合并高血压病患者胱抑素 C 和同型半胱氨酸的表达及其相关性研究[J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(2): 121-124.

[22] 闫立昕, 栾英, 李正军, 等. 脑钠肽、同型半胱氨酸及胱抑素 C 对糖尿病肾病早期诊断意义[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(5): 647-649.

[23] 崔晓红, 李嫣然, 李菲卡, 等. 老年人血浆高半胱氨酸水平与肾功能的相关性研究[J]. 内科理论与实践, 2018, 13(4): 223-226.

(收稿日期: 2020-02-27　修回日期: 2020-07-18)

(上接第 2985 页)

[13] 王新芳, 黄先玫, 王跃生, 等. 大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林对川崎病患儿血管内皮因子和抵抗素及内脂素的影响[J]. 中华全科医学, 2018, 16(10): 1674-1676.

[14] 邓永超, 唐喜春, 杨娟, 等. 平均血小板质量与降钙素原在儿童川崎病诊断中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5): 144-146.

[15] 冀超玉, 张远达, 王静, 等. 川崎病患儿血清硫化氢与血小板参数变化的相关性研究[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(22): 2680-2682.

[16] 沈方方, 章爱莲, 朱雯, 等. 川崎病免疫功能和炎症因子检测及临床意义[J]. 中国妇幼健康研究, 2015, 26(6): 1201-1203.

(收稿日期: 2020-03-02　修回日期: 2020-06-28)