

血清同型半胱氨酸、胱抑素 C、D-二聚体联合检测对 2 型糖尿病微血管早期病变的诊断价值

戴宏斌 尹春琼 李晓东 崔红萍

作者单位: 655000 云南曲靖, 曲靖市第二人民医院检验科

通信作者: 戴宏斌, Email: 237460215@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.03.006

【摘要】 目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(Cys C)以及 D-二聚体联合检测对 2 型糖尿病(T2DM)患者微血管早期病变的诊断价值。方法 选择 2018 年 2 月—2019 年 2 月曲靖市第二人民医院收治的 106 例 T2DM 患者作为研究对象,根据患者是否出现微血管病变分为微血管病变组(53 例)和无微血管病变组(53 例);另选择同期 53 例健康体检者作为健康对照组。采用酶循环法检测 3 组受检者的 Hcy 水平;利用乳胶免疫比浊法检测 Cys C 和 D-二聚体水平。分析并比较 3 组受检者血清 Hcy、Cys C 和 D-二聚体的水平。结果 微血管病变组和无微血管病变组 T2DM 患者血清 Hcy、Cys C 以及 D-二聚体水平均明显高于健康对照组 [Hcy($\mu\text{mol/L}$): 18.84 ± 1.88 , 12.82 ± 1.21 比 8.20 ± 1.34 , Cys C(mg/L): 1.62 ± 0.07 , 1.27 ± 0.11 比 0.82 ± 0.14 , D-二聚体(mg/L): 1.93 ± 0.20 , 1.33 ± 0.13 比 0.80 ± 0.18 , 均 $P < 0.05$];且微血管病变组 Hcy、Cys C 以及 D-二聚体水平均明显高于无微血管病变组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论 Hcy、Cys C 和 D-二聚体联合检测对 T2DM 微血管早期病变具有较高的诊断价值,可为早期预防 T2DM 微血管病变并发症提供参考,提高患者生存质量。

【关键词】 血清同型半胱氨酸; 胱抑素 C; D-二聚体; 2 型糖尿病; 糖尿病微血管早期病变; 诊断价值

Diagnostic value of serum homocysteine, cystatin C and D-dimer combined detection in early microvascular lesions of type 2 diabetes mellitus

Dai Hongbin, Yin Chunqiong, Li Xiaodong, Cui Hongping. Clinical Laboratory, Qujing Second People's Hospital, Qujing 655000, Yunnan, China

Corresponding author: Dai Hongbin, Email: 237460215@qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the diagnostic value of serum homocysteine (Hcy), cystatin C (Cys C) and D-dimer in early microvascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The 106 patients with T2DM admitted to Qujing Second People's Hospital from February 2018 to February 2019 were selected as research objects. According to whether they presented with microvascular disease, the patients were divided into microvascular lesion group (53 cases) and non-microvascular lesion group (53 cases); other 53 healthy physical examinees were selected as healthy control group. Enzyme circulation method was used to detect Hcy and latex immunoturbidimer method was used to detect Cys C and D-dimer. The detection results of serum Hcy, Cys C and D-dimer in three groups were analyzed and compared. **Results** The levels of Hcy, Cys C and D-dimer in serum of T2DM patients in microvascular lesion group and non-microvascular lesion group were significantly higher than those in healthy control group [Hcy ($\mu\text{mol/L}$): 18.84 ± 1.88 , 12.82 ± 1.21 vs. 8.20 ± 1.34 , Cys C (mg/L): 1.62 ± 0.07 , 1.27 ± 0.11 vs. 0.82 ± 0.14 , D-dimer (mg/L): 1.93 ± 0.20 , 1.33 ± 0.13 vs. 0.80 ± 0.18 , all $P < 0.05$]; and Hcy, Cys C and D-dimer levels of patients in microvascular lesion group were significantly higher than those in non-microvascular lesion group, with significant differences (all $P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of Hcy, Cys C and D-dimer has high diagnostic value for early T2DM associated microvascular disease and could provide clinical reference for early prevention of T2DM associated microvascular disease complications, and improve the life quality of patients.

【Key words】 Serum homocysteine; Cystatin C; D-dimer; Type 2 diabetes mellitus; Early diabetic microvascular disease; Diagnostic value

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种由胰岛素分泌缺陷和 (或) 作用降低引起的以慢性血糖水平升高为特征的代谢性疾病^[1]。随着人民生活水平的提高和生活方式的改变,我国 DM 患病率逐年上升。有研究显示,微血管病变是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者最常见且病情较严重的慢性并发症之一^[2-3]。而 DM 肾病和 DM 视网膜病变是在临床上最常见的两种微血管并发症。并且伴随着 DM 病程逐渐延长,DM 肾病和 DM 视网膜病变出现的概率逐渐升高,如果未获得及时治疗,患者可能出现多器官损害甚至死亡。因此 DM 微血管病变的早期诊断尤为重要,对保证 DM 患者及时治疗意义重大^[4]。本研究对 106 例 T2DM 患者进行血清同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、胱抑素 C (cystatin C, Cys C) 以及 D-二聚体联合检测,为 DM 微血管病变的临床早期防治提供实验室诊断依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择本院 2018 年 2 月—2019 年 2 月收治的 106 例 T2DM 患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准 ① 空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) ≥ 7.0 mmol/L; ② 口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) ≥ 11.1 mmol/L; ③ 有典型 DM 症状,即“三多一少”(多食、多饮、多尿、体质量下降)。

1.1.2 排除标准 ① 合并感染; ② 合并心脑血管疾病等。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,经本单位伦理批准 (审批号: 20200206),所有对患者的检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 仪器与试剂 日立 7600 全自动生化分析仪购自日立 (中国) 有限公司; 采用酶循环法检测 Hcy, 试剂购自中生北控生物科技股份有限公司; 采用胶体免疫比浊法检测 D-二聚体, 试剂购自日本积水株式会社; 采用胶体免疫比浊法检测 Cys C, 试剂购自北京豪迈生物工程股份有限公司。

1.3 研究分组 根据患者是否出现微血管病变分为微血管病变组 (53 例) 和无微血管病变组 (53 例); 另选择 53 例健康体检者作为健康对照组。

1.4 检测方法 对 3 组受检者分别采用一次性非可替真空采血管抽取 5 mL 和 3 mL 3.2% 柠檬酸钠抗凝的空腹静脉血,以 3 500 r/min 转速 (离心半径为 13.5 cm) 离心 10 min,分离血清及血浆后采用日

立 7600 全自动生化分析仪对所有受检者利用酶循环法检测 Hcy 水平,采用胶乳免疫比浊法检测 Cys C 及 D-二聚体水平。

1.5 观察指标 观察并比较 3 组受检者 Hcy、Cys C 以及 D-二聚体的测定结果。

1.6 判断标准 Hcy > 15 μ mol/L、Cys C > 1.5 mg/L、D-二聚体 > 1.5 mg/L 为阳性; 在进行血 Hcy、Cys C、D-二聚体联合检测期间,任一指标结果为阳性,则最终联合测定结果为阳性^[3]。

1.7 统计学方法 使用 SPSS 26.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间差异检验采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 3 组受检者的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),表明资料均衡,有可比性。见表 1。

表 1 有无微血管病变两组 T2DM 患者及健康对照组一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁)	
		男性	女性	范围	$\bar{x} \pm s$
健康对照组	53	23	30	34 ~ 74	54.75 \pm 5.58
微血管病变组	53	25	28	35 ~ 75	53.25 \pm 5.67
无微血管病变组	53	27	26	33 ~ 73	54.63 \pm 5.62

注: T2DM 为 2 型糖尿病

2.2 有无微血管病变两组 T2DM 患者及健康对照组 Hcy、Cys C、D-二聚体水平比较 两组 T2DM 患者的 Hcy、Cys C 及 D-二聚体水平均明显高于健康对照组 (均 $P < 0.05$); 且微血管病变组的 Hcy、Cys C 及 D-二聚体水平均明显高于无微血管病变组 (均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 有无微血管病变两组 T2DM 患者及健康对照组 Hcy、Cys C 和 D-二聚体水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	Hcy (μ mol/L)	Cys C (mg/L)	D-二聚体 (mg/L)
健康对照组	53	8.20 \pm 1.34	0.82 \pm 0.14	0.80 \pm 0.18
微血管病变组	53	18.84 \pm 1.88 ^a	1.62 \pm 0.07 ^a	1.93 \pm 0.20 ^a
无微血管病变组	53	12.82 \pm 1.21 ^{ab}	1.27 \pm 0.11 ^{ab}	1.33 \pm 0.13 ^{ab}

注: T2DM 为 2 型糖尿病, Hcy 为同型半胱氨酸, Cys C 为胱抑素 C; 与健康对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与微血管病变组比较, ^b $P < 0.05$

3 讨论

Hcy 是甲硫氨酸代谢的中间产物,在 Hcy 的代谢过程中,亚甲基四氢叶酸还原酶、胱硫酶 β 合成酶是整个过程的关键酶,而上述酶的活性受胰岛素影响。T2DM 患者存在胰岛素分泌功能紊乱,造成患

体内的 Hcy 水平升高,引发高同型半胱氨酸血症;同时患者肾脏功能受损,不利于 Hcy 排泄,造成 Hcy 大量聚集在细胞内^[5]。在此种状态下,患者会出现 Hcy 巯基内酯的现象,促进血小板聚集、黏附,造成患者血管内皮细胞中的一氧化氮(NO)生物活性下降和血管内皮损伤,不利于维持纤维蛋白溶解(纤溶)与凝血之间的平衡^[6],从而使患者出现微循环障碍以及血栓,导致氧自由基损伤微血管内皮细胞以及组织缺氧,加快 DM 微血管病变进展,最终形成恶性循环。杨丽等^[7]研究显示,患者血清中 Hcy 的水平变化可以作为反映急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)发生发展的一项指标,为 ACS 的临床治疗和诊断提供参考,但在 ACS 患者的危险分层中临床意义不大。

Cys C 是非糖基化的碱性蛋白质,又称半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白 C,通过调节半胱氨酸酶活性,参与细胞外基质的产生和降解,影响中性粒细胞吞噬与趋化功能而参与炎症过程,引起血管内皮损伤导致动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)^[8]。Cys C 能够反映肾小球滤过率^[9],是早期肾微血管损害的标志物,与 DM 肾病密切相关^[10]。张慢添等^[9]联合检测高龄孕妇妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)患者血 Cys C 和 Hcy 水平,结果显示, GDM 组血清 Cys C 和 Hcy 水平均明显高于健康对照组,可作为监测 GDM 孕妇病情进展的可靠指标。

D-二聚体作为交联纤维蛋白降解产物之一,可形成附着于机体血管壁的微结晶,引发与加重血管内皮细胞损伤,造成机体微血栓形成和微血管病变的发生,使机体大量释放纤溶激活因子,加重患者微血管病变程度^[11]。D-二聚体作为一种反映机体纤溶系统紊乱以及高凝状态的生化标志物,其水平升高是 DM 发生发展的重要病理生理环节。由于 DM 患者机体内糖代谢异常,血小板激活,引起凝血及纤溶系统改变, D-二聚体显著增高,患者微血管处于“黏、聚、稠”等病理状态,可严重影响周围组织的血液供应及微循环,引起 DM 微血管病变^[12]。周勇智等^[13]研究 D-二聚体联合急性主动脉夹层(acute aortic dissection, AAD)风险评分对 AAD 诊断的参考价值,结果显示 D-二聚体在高风险组中对于 AAD 诊断具有重要意义,可提高诊断效率。

本研究结果显示,两组 T2DM 患者的血 Hcy、Cys C 和 D-二聚体水平均明显高于健康对照组;微血管病变组的血 Hcy、Cys C 和 D-二聚体水平均明

显高于无微血管病变组,进一步说明联合检测 T2DM 患者 Hcy、Cys C 及 D-二聚体对 T2DM 微血管早期病变具有较高的临床诊断价值,与焦飞燕等^[14]的研究结果相同。李津等^[15]采用不同管理模式防治 DM 肾病,具有良好效果。

综上所述,联合检测血清 Hcy、Cys C 以及 D-二聚体可提高 T2DM 微血管早期病变的临床诊断效率,为 T2DM 微血管早期病变的早发现、早诊断,临床有效预防并发症发生以及减轻或阻止微血管病变的进展提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民出版社,2008:770-793.
- 2 Zhang D, Chen Y, Xie X, et al. Homocysteine activates vascular smooth muscle cells by DNA demethylation of platelet-derived growth factor in endothelial cells [J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 53 (4): 487-496. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.07.010.
- 3 谢芳,吕冬,陈伟斌,等.同型半胱氨酸与糖尿病微血管病变的相关性及药物干预后的变化[J].南方医科大学学报,2016,36(11):1573-1576. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.11.22.
- 4 韩晓慧.2型糖尿病微血管病变致心脏损害的心电图诊断价值[J].糖尿病新世界,2016,19(4):65-67. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2016.04.065.
- 5 黄珂.同型半胱氨酸与2型糖尿病合并微血管病变相关性及其影响因素研究[J].临床研究,2019,27(12):40-42.
- 6 张晓冬,马连学.同型半胱氨酸和胱抑素 C 预测糖尿病微血管病变的临床价值[J].中国冶金工业医学杂志,2018,35(4):473-474.
- 7 杨丽,郭宇璇,徐菲莉.探讨 Hcy、hs-CRP 与急性冠脉综合征危险分层的相关性[J].实用检验医师杂志,2014,6(4):212-215. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.04.005.
- 8 黎军辉,左小芹.胱抑素 C 与 2 型糖尿病血管病变的关系研究进展[J].医学信息,2016,29(19):30-31.
- 9 张慢添,吴跃红,彭思苹,等.联合检测血清胱抑素 C、同型半胱氨酸及超敏 CRP 对监测高龄孕妇妊娠期糖尿病病情进展的临床意义[J].实用检验医师杂志,2020,12(2):84-86. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.02.006.
- 10 赵帆,张枚,何詠,等.糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 和尿微量白蛋白检测水平分析[J].中国实验诊断学,2018,22(10):1711-1714. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.10.010.
- 11 李帅,魏典典,孙永杰. D-二聚体、纤维蛋白原、胱抑素 C 及抗凝血酶-III 在 2 型糖尿病早期诊断中的价值[J].青岛医药卫生,2020,52(2):101-103.
- 12 李娜.自拟益气养阴祛瘀汤辅助西医治疗 2 型糖尿病合并微血管病变疗效及对血浆 8-iSo-PGF2 α 、VEGF、D-二聚体的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(13):1407-1411. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2018.13.
- 13 周勇智,刘文革,赵国峰,等. D-二聚体联合风险评分在主动脉夹层筛查中的作用[J].中国中西医结合急救杂志,2019,26(5):587-590. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.018.
- 14 焦飞燕,李兰英.血清 Hcy、Cys C、NAG 及 mALB 对妊娠期糖尿病患者早期肾损伤的诊断价值[J].检验医学与临床,2019,16(24):3667-3669.
- 15 李津,黄滨,王生燕,等.不同糖尿病管理模式下防治糖尿病肾病的前瞻性研究[J].中华危重病急救医学,2019,31(12):1497-1500. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.12.012.

(收稿日期:2020-07-05)

(本文编辑:邵文)