

同型半胱氨酸水平与糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变风险的相关性研究

段翠霞, 陈众

(洛阳市中医院西工院区 检验科, 河南 洛阳 471000)

摘要: **目的** 研究同型半胱氨酸 (Hcy) 水平与糖尿病肾病 (DN) 和糖尿病视网膜病变 (DR) 风险的相关性。**方法** 将 2022 年 1 月至 2023 年 9 月洛阳市中医院西工院区就诊的 289 例糖尿病患者作为研究对象。按照 Hcy 四分位将研究对象分为四组, 对比四组之间的基本临床特征和高密度脂蛋白胆固醇血清尿酸、血清肌酐、估算肾小球滤过率 (eGFR)、尿白蛋白/肌酐比值 (UACR)。使用皮尔森检验分析 Hcy 与肾病相关指标的相关性。使用 Logistic 回归分析检验 Hcy 与 DN 和 DR 的关系。**结果** Hcy>11.46 $\mu\text{mol/L}$ 的患者更有可能是老年人、男性、吸烟者、糖尿病病程较长、接受过胰岛素治疗, 还可能有心血管疾病和慢性肾病病史 ($P<0.05$)。这类患者的血清尿酸、血清肌酐和 UACR 升高 (均 $P<0.05$)。DN 的 Hcy 水平高于非 DR 的糖尿病患者 [(10.98 $\pm$ 2.78) $\mu\text{mol/L}$ vs. (8.12 $\pm$ 2.23) $\mu\text{mol/L}$] ($P<0.05$)。此外, DR 患者的 Hcy 水平高于非 DR 的糖尿病患者 [(10.67 $\pm$ 2.60) $\mu\text{mol/L}$ vs. (9.15 $\pm$ 2.29) $\mu\text{mol/L}$] ($P<0.05$)。Hcy 与血清肌酐 ($r=0.487$, $P<0.05$) 和 UACR ($r=0.156$, $P<0.05$) 呈正相关, 而与 eGFR 呈负相关 ($r=-0.597$, $P<0.05$)。Logistic 分析, 调整混杂因素后发现 Hcy 含量>11.46 $\mu\text{mol/L}$ 的糖尿病患者比 Hcy<7.29 $\mu\text{mol/L}$ 患者罹患 DN 风险高 2.56 倍; Hcy 含量为 9.05~11.46 $\mu\text{mol/L}$ 的糖尿病患者比 Hcy<7.29 $\mu\text{mol/L}$ 患者罹患 DR 风险高 2.67 倍; Hcy 含量>11.46 $\mu\text{mol/L}$ 的糖尿病者比 Hcy<7.29 $\mu\text{mol/L}$ 患者罹患 DR 风险高 4.56 倍。**结论** 在糖尿病患者中, Hcy 与 DN 和 DR 风险的增加相关。

关键词: 糖尿病; 糖尿病肾病; 糖尿病视网膜病变; 同型半胱氨酸; 发病风险

中图分类号: R587.1

糖尿病 (diabetes mellitus) 的微血管并发症包括糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 和糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR), 可分别导致肾功能衰竭和失明^[1]。根据国际糖尿病联盟第 10 版的数据, 2021 年全球 20~79 岁的糖尿病患者人数为 5.37 亿。预计到 2030 年, 这一数字将增至 6.43 亿, 到 2045 年将增至 7.83 亿^[2]。目前, 全球糖尿病发病率急剧上升, 已成为全球性公共卫生事件。因此, 探索糖尿病微血管并发症的风险因素至关重要。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是蛋氨酸脱甲基形成的一种含硫氨基酸^[3]。在 Hcy 循环中, 一部分 Hcy 通过反式硫化途径生成半胱氨酸, 另一部分则通过再甲基化再生蛋氨酸。据报道, 糖尿病患者尤其是 2 型糖尿病患者的 Hcy 水平会升高^[3]。高同型半胱氨酸血症已被公认为心血管疾病的风险因素^[4]。虽然具体机制尚不清楚, 但研究表明, Hcy 通过损害血管内皮导致心血管疾病^[4]。作为微血管疾病, DN 和 DR 也在一定程度上受到 Hcy 的影响。Hcy 循环可以调节蛋氨酸和半胱氨酸的平衡, 连接叶酸循环促进

甲基化^[5], 循环中各种物质之间的相互作用也会影响 Hcy 对 DN 和 DR 的影响。高水平的 Hcy 是心血管疾病的独立危险因素^[6]。然而, Hcy 是否与 DN 和 DR 相关仍存在争议。基于此, 本研究旨在探究和分析糖尿病患者血清中 Hcy 的水平, 以及分析 Hcy 与 DN 和 DR 的相关性, 为糖尿病患者早期并发症的发现与筛查提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

在这项回顾性分析中, 将 2022 年 1 月至 2023 年 9 月在洛阳市中医院西工院区就诊的 289 例糖尿病患者作为研究对象。①糖尿病的诊断符合中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)^[7], 自我报告、接受胰岛素治疗或糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) $\geq 6.5\%$ 。②在本研究中, 笔者根据慢性肾脏病流行病学协作组公式估算肾小球滤过率。DN 并发症定义为尿白蛋白/肌酐比值 (urinary albumin/creatinine ratio, UACR) ≥ 30 mg/g 或估算肾小球滤过率 (estimate glomerular filtration

rate, eGFR) <60 mL/(min·1.73m²) 或两种而同时满足^[8]。③DR 通过成像进行评估, 并根据早期治疗糖尿病视网膜病变研究 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) 分级表进行分级。使用佳能 CR6-45NM 眼科数字成像系统和佳能 EOS10D 数码相机 (日本佳能公司) 拍摄参与者的非眼底视网膜照片。所有视网膜照片均采用麦迪逊威斯康星大学眼科流行病学阅读中心的改良版 Airlie House 分级系统进行分级。视网膜病变的严重程度根据 ETDRS 分级表进行评估: 10~13 级定义为无视网膜病变, ≥14 级定义为 DR。在本研究中, 数据取自视网膜病变最严重的那只眼睛。糖尿病合并视网膜病变被定义为 DR。所有患者均对该研究知情同意书, 并且本研究已经获得医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

①基本信息: 在医院系统的电子病历记录中获得患者的基本信息, 如年龄、性别、人口统计学、既往病史 (重点排查心血管疾病史和慢性肾病史)、家族史、用药史等。②采血和实验室分析: 所有受试者均经过 12 h 空腹后采集肘静脉血 2 mL。使用东芝 TBA-120FR 及配套试剂检测患者的高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血清尿酸、血清肌酐、eGFR、UACR。③Hcy 的检测: 采用东芝 TBA-120FR 测定 Hcy, 检测方法的类型为酶循环法。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析。计数资料以百分率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组比较采用方差分析; 不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示; 采用皮尔森相关性检验分析 Hcy 与其他指标的关系; 采用多变量 Logistic 回归分析 Hcy 与 DN 和 DR 患者的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

在总共 289 例参与者中, 156 例 (53.98%) 被确定为 DN 患者, 78 例 (26.99%) 被确定为 DR 患者。平均年龄 (62.98 ± 13.42) 岁, 50.17%

(145 例) 为男性。将研究对象以 Hcy 水平的四分位数区间分为四组: Q1 组 (Hcy 水平 <7.29 $\mu\text{mol/L}$)、Q2 组 (Hcy 水平 7.29~9.05 $\mu\text{mol/L}$)、Q3 组 (Hcy 水平 >9.05 $\mu\text{mol/L}$, ≤11.46 $\mu\text{mol/L}$) 和 Q4 组 (Hcy 水平 >11.46 $\mu\text{mol/L}$)。

Hcy 水平 >11.46 $\mu\text{mol/L}$ 的患者更有可能是老年人、男性、吸烟者、糖尿病病程较长、接受过胰岛素治疗, 还可能有心血管疾病和慢性肾病史, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与其他组别相比, 这类患者的血尿酸、血肌酐、eGFR 和 UACR 升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

与患有糖尿病但没有 DN 或 DR 的患者相比, DN 和 DR 患者的总 Hcy 明显更高, 差异有统计学意义 ($t=1.359, P=0.009$)。与患有糖尿病但没有 DN 的患者相比, DN 患者的 Hcy 水平更高 [$(10.98 \pm 2.78) \mu\text{mol/L}$ vs. $(8.12 \pm 2.23) \mu\text{mol/L}$], 差异有统计学意义 ($t=1.203, P=0.012$)。此外, DR 患者的 Hcy 水平高于非 DR 的糖尿病患者 [$(10.67 \pm 2.60) \mu\text{mol/L}$ vs. $(9.15 \pm 2.29) \mu\text{mol/L}$], 差异有统计学意义 ($t=1.009, P=0.035$)。

2.2 评估 Hcy 与不同肾功能损伤指标的相关性

使用皮尔森卡方检验分析发现 Hcy 与血清肌酐 ($r=0.487, P < 0.05$) 和 UACR ($r=0.156, P < 0.05$) 呈正相关, 而与 eGFR 呈负相关 ($r=-0.597, P < 0.05$)。

2.3 Hcy 与 DN 的 Logistic 回归分析

首先进行单因素 Logistic 回归分析 Hcy 与 DN (单变量模型, 模型 1) 的关系。多因素 Logistic 回归分析是在单因素的基础上对有差异的因素校正后进行的分析 (多变量模型, 模型 2), 包括使用胰岛素、心血管病史、慢性肾病史和糖尿病病程。结果显示, Hcy 含量最高的四分位数 (Hcy >11.46 $\mu\text{mol/L}$) 患者比 Hcy <7.29 $\mu\text{mol/L}$ 患者罹患 DN 风险高 2.56 倍。见表 2。

2.4 Hcy 与 DR 的 Logistic 回归分析

首先进行单因素 Logistic 回归分析 Hcy 与 DR (单变量模型, 模型 1) 的关系。多因素 Logistic 回归分析是在单因素的基础上对有差异的因素校正后进行的分析 (多变量模型, 模型 2), 包括使用胰岛素、心血管病史、慢性肾病史和糖尿病病程。结果显示, Hcy 含量为 9.05~11.46 $\mu\text{mol/L}$ 的糖尿病患者比 Hcy <7.29 $\mu\text{mol/L}$ 患者罹患 DR 风险高 2.67 倍; Hcy 含量 >11.46 $\mu\text{mol/L}$ 的糖尿病患者比 Hcy <7.29 $\mu\text{mol/L}$ 患者罹患 DR 风险高 4.56 倍。见表 3。

表 1 研究对象的一般资料比较

一般资料	Q1 组(n=72)	Q2 组(n=73)	Q3 组(n=72)	Q4 组(n=72)	χ^2/F	P
年龄[n(%)]	52.12±2.22	58.56±2.12	64.26±2.65	68.93±2.17	1.417	<0.001
男性[n(%)]	24(33.33)	35(47.95)	43(59.72)	42(58.33)	1.043	0.001
BMI[n(%)]						
偏瘦/正常(<25.0 kg/m ²)	11(15.28)	9(12.33)	13(18.06)	9(12.50)	0.301	0.830
超重(≥25.0 kg/m ² , <30.0 kg/m ²)	15(20.83)	21(28.77)	24(33.33)	23(31.94)		
肥胖(≥30.0 kg/m ²)	46(63.89)	43(58.90)	35(48.61)	37(51.39)		
使用胰岛素[n(%)]	12(16.67)	12(16.44)	11(15.28)	21(29.17)	0.903	0.008
心血管病史[n(%)]	8(11.11)	16(21.92)	23(31.94)	37(51.39)	0.951	0.006
慢性肾病病史[n(%)]	19(26.39)	23(31.51)	39(54.17)	58(80.56)	0.972	0.005
吸烟[n(%)]						
从不	45(62.50)	41(56.16)	42(58.33)	28(38.89)	0.851	0.019
曾经/正在	27(37.50)	32(43.84)	30(41.67)	44(61.11)		
收缩压/($\bar{x} \pm s$, mmHg)	128.23±5.76	134.95±5.39	133.94±6.39	138.23±6.29	0.523	0.148
舒张压/($\bar{x} \pm s$, mmHg)	71.29±3.61	71.93±4.55	70.16±3.80	72.03±4.91	0.126	0.832
糖尿病病程/($\bar{x} \pm s$, 年)	8.62±0.89	8.63±0.98	9.12±0.81	12.23±1.77	0.781	0.021
HbA1c/($\bar{x} \pm s$, %)	6.69±0.30	6.78±0.15	6.69±0.46	6.67±0.53	0.456	0.384
总胆固醇/($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.12±0.23	5.26±0.23	5.11±0.26	5.02±0.30	0.471	0.193
HDL-C/($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.27±0.21	1.30±0.13	1.32±0.15	1.28±0.19	0.311	0.638
LDL-C/($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.89±0.37	3.05±0.49	2.87±0.32	2.93±0.48	0.408	0.529
尿酸/($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	289.96±18.23	334.14±14.34	365.23±18.23	424.35±19.39	2.628	<0.001
血肌酐/($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	65.34±5.23	82.12±6.23	93.45±8.23	132.12±11.23	2.176	<0.001
eGFR/($\bar{x} \pm s$, mL/(min·1.73m ²))	95.243±5.92	83.13±6.23	72.43±7.23	56.46±6.23	2.106	<0.001
UACR/($\bar{x} \pm s$, mg/g)	4.34±1.23	16.64±5.68	8.42±2.84	40.73±11.93	2.211	<0.001

注：1 mmHg=0.133 kPa。

表 2 Hcy 与 DN 的 Logistic 回归分析

组别	模型 1			模型 2		
	$\hat{OR}$	95%CI	P	$\hat{OR}$	95%CI	P
Q1	参考	—	—	参考	—	—
Q2	1.31	0.56~3.45	0.382	1.56	0.87~4.34	0.234
Q3	1.87	0.87~5.23	0.824	2.21	0.78~5.23	0.739
Q4	2.34	1.23~5.23	0.001	2.56	1.45~5.34	0.001

表 3 Hcy 与 DR 的 Logistic 回归分析

组别	模型 1			模型 2		
	$\hat{OR}$	95%CI	P	$\hat{OR}$	95%CI	P
Q1	参考	—	—	参考	—	—
Q2	1.12	0.58~3.13	0.937	1.38	0.45~4.93	0.934
Q3	2.98	1.34~3.45	0.001	2.67	1.18~5.98	0.001
Q4	5.23	1.56~6.35	0.001	4.56	1.98~6.23	<0.001

3 讨论

DR 是糖尿病的一种微血管并发症，也是最常见的致盲原因。DN 或与糖尿病相关的慢性肾病的特征是白蛋白尿和肾功能的逐渐丧失。长期处于高血糖状态是导致 DN 和糖尿病慢性肾病的主要风险因素，这一点已得到公认^[1]。每种并发症都对另一种并发症的发生或发展有很大影响^[1]。

这项研究提供了 Hcy 水平升高与 DN 和 DR 风

险相关的证据。与较低的 Hcy 水平相比，较高的 Hcy 水平与较高的 DN 和 DR 风险相关。有研究发现在一项针对 40 岁以上皮马印第安人的研究中发现^[9]，DN 患者的 Hcy 水平高于非 DN 患者，Hcy 是 DN 的潜在风险因素 [发病率比=1.42；95%CI：1.09~1.84，P=0.01]。在另一项基于中国人群的研究中发现^[10]，循环同型半胱氨酸浓度每增加 5 μmol/L，DN 患者的概率比 3.86（95%CI：1.21~

2.05; $P<0.001$), 而非 DN 患者的概率比 3.86 (95%CI: 1.21~2.05; $P<0.001$)。本研究进一步表明, Hcy $>11.46\ \mu\text{mol/L}$ 的糖尿病患者比 Hcy $<7.29\ \mu\text{mol/L}$ 的糖尿病患者罹患 DN 风险高 2.56 倍。笔者还发现, Hcy 与罹患 DR 的风险有关, 但在校正了混杂因素后, 这种关联性有所降低。Hcy 含量为 9.05~11.46 $\mu\text{mol/L}$ 的糖尿病患者比 Hcy $<7.29\ \mu\text{mol/L}$ 患者罹患 DR 风险高 2.67 倍; Hcy 含量 $>11.46\ \mu\text{mol/L}$ 的糖尿病患者比 Hcy $<7.29\ \mu\text{mol/L}$ 患者罹患 DN 风险高 4.56 倍。Hcy 与 DR 风险的关系存在争议, 研究结论不一。有研究发现发现, 在南印度人中, Hcy 与 DR 之间没有统计学意义上的显著关联^[11]。在一项基于瑞典人的研究中也发现 DR 与血浆同型半胱氨酸水平升高无关^[12]。然而, 在最近一项基于中国人群的研究^[13] 中发现 Hcy 与 DR 风险相关 ($\hat{OR}=2.78$; 95%CI: 1.25~6.20; $P=0.013$)。同时, 在其他基于中国人的研究中, Hcy 与 DR 的高风险相关^[14]。根据最近的一项荟萃分析, 东方国家的 Hcy 与 DR 风险的相关性更高 ($\hat{OR}=2.26$; 95%CI: 1.24~4.13; $P=0.008$)^[15]。因此, 笔者仍然认为 Hcy 是导致 DR 的潜在风险因素。

Hcy 与糖尿病微血管并发症之间的病理生理机制尚未完全阐明。有几种可能的机制, 包括氧化应激和产生促炎反应。体内 Hcy 增加会诱发氧化应激, 导致内皮功能障碍和血小板活化^[16]。Hcy 会导致氧自由基产生过多, 一氧化二氮 (N_2O) 活性降低, 最终导致血管损伤因子增加, 保护因子减少^[17]。Hcy 增加还可能导致促炎状态。Hcy 通过激活 c-Jun、p65, 引发炎症因子转录, 从而促进体内炎症反应^[17]。Hcy 可激活体内内皮细胞的促炎信号通路 [如核因子 κB (nuclear factor κB), NF- κB], 导致趋化因子和粘附因子的表达增加, 促进白细胞的募集, 从而损伤血管^[16]。此外, Hcy 还可通过诱导炎症反应和氧化应激引起微量白蛋白尿^[18]。综上所述, 这些研究表明, Hcy 水平升高可产生促炎症反应, 从而增加糖尿病微血管并发症的风险。因此, Hcy 不仅是糖尿病微血管并发症的潜在危险因素, 还可能在其发展过程中发挥重要作用。

本研究 Hcy 与糖尿病微血管并发症 (DN、DR) 之间的剂量效应关系。Hcy 有可能被用作糖尿病微血管并发症的早期筛查指标。早期发现、诊断和治疗糖尿病微血管并发症可以提高糖尿病患者的生活质量, 降低医疗成本。笔者的研究结果表明, Hcy 与 DR 和 DN 风险相关。未来的研究需要更大的样本量、不同的人群和更长的随访时

间, 以明确 Hcy 与糖尿病微血管并发症 (如 DN 和 DR) 之间的关系。

参 考 文 献

- [1] 马仙康, 杨丽霞, 崔阳阳, 等. 内质网应激和糖尿病微血管病变关系的研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(3): 581-586.
- [2] COLE JB, FLOREZ JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(7): 377-390.
- [3] 梁爽, 郭贺, 李洪军. 血尿酸、血同型半胱氨酸与糖尿病肾病相关性的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(2): 231-234.
- [4] 杨九芳, 黎艳, 卢曰文, 等. 同型半胱氨酸联合 Framingham 评分对老年 2 型糖尿病患者心脑血管疾病的预测效果[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(7): 1580-1583.
- [5] 常辈辈. 血清同型半胱氨酸与糖尿病慢性并发症关系的研究进展[J]. 海南医学, 2022, 33(18): 2418-2421.
- [6] 葛小梅. 糖尿病肾病患者血清同型半胱氨酸与血清胱抑素水平及相关性分析[J]. 医药前沿, 2021, 11(13): 74-75.
- [7] 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]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.
- [8] 杨丽, 梅长林. 解读美国糖尿病及慢性肾脏病临床实践指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2007, 23(10): 681-684.
- [9] LOOKER HC, FAGOT-CAMPAGNA A, GUNTER EW, et al. Homocysteine as a risk factor for nephropathy and retinopathy in Type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2003, 46(6): 766-772.
- [10] MA L, LIU Q, JIANG YW, et al. Genetically elevated circulating homocysteine concentrations increase the risk of diabetic kidney disease in Chinese diabetic patients[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4): 2794-2800.
- [11] GUPTA P, JOHN D, REBEKAH G, et al. Role of hyperhomocysteinemia in proliferative diabetic retinopathy: a case-control study[J]. Indian J Ophthalmol, 2018, 66(10): 1435-1440.
- [12] AGARDH E, HULTBERG B, AGARDH CD. Severe retinopathy in type 1 diabetic patients is not related to the level of plasma homocysteine[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2000, 60(3): 169-174.
- [13] CHEN XS, ZHANG XY, NIE Y, et al. Circulating level of homocysteine contributes to diabetic retinopathy associated with dysregulated lipid profile and impaired kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Eye, 2023, 37(7): 1383-1389.
- [14] HUANG EJ, KUO WW, CHEN YJ, et al. Homocysteine and other biochemical parameters in Type 2 diabetes mellitus with different diabetic duration or diabetic retinopathy[J]. Clin Chim Acta, 2006, 366(1/2): 293-298.
- [15] LEI XW, ZENG GF, ZHANG YM, et al. Association between homocysteine level and the risk of diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetol Metab Syndr, 2018, 10: 61.
- [16] 张晨, 李德天. 同型半胱氨酸在肾病领域的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(10): 1903-1907, 1913.
- [17] 韩磊. 内质网应激途径介导同型半胱氨酸致血管内皮细胞凋亡的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, 31(1): 92-94.
- [18] 史菲, 单伟超, 张娜, 等. 血清 hs-cTnT、Hcy、叶酸、维生素 B12 水平对冠心病患者冠状动脉病变严重程度诊断价值[J]. 医学综述, 2021, 27(6): 1244-1249.

(张咏 编辑)