

- [28] 吴胜斌, 曹振东, 张薇, 等. 雷公藤多甙结合缬沙坦治疗大量蛋白尿糖尿病肾病临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(4): 394-395.
- [29] 谢予明, 李阳, 孙晓迪, 等. 中药活性成分抑制补体系统的研究进展[J]. 中国医学导报, 2013, 10(33): 28-31.
- [30] 付丽娜, 陈兰英, 刘荣华, 等. 白茅根的化学成分及其抗补体活性[J]. 中药材, 2010(12): 73-75.
- [31] 汪秀, 朱红薇, 朱长俊, 等. 白藜提取物抗补体和抗菌活性研究[J]. 嘉兴学院学报, 2011, 23(5): 1-4.
- [32] 沈莉, 单保恩, 张莉, 等. 复方芍根口服液修复放射性食管炎免疫功能损伤的实验研究[J]. 中国辐射卫生, 2007, 16(2): 137-139.

(责任编辑: 骆欢欢)

2 型糖尿病合并高同型半胱氨酸血症中西医研究现状

苏均维¹, 何柳²

1. 广东省中西医结合医院急诊科, 广东 佛山 528253
2. 广东省中医院二沙岛分院内分泌科, 广东 广州 510105

[关键词] 2型糖尿病; 高同型半胱氨酸血症; 中西医结合; 综述文献

[中图分类号] R587.1 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2016) 03-0214-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.03.085

同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸, 是蛋氨酸与半胱氨酸代谢的中间产物, 各种原因导致的血液中总 Hcy(total Hcy, tHcy)的浓度病理性升高称为高同型半胱氨酸血症(Hyperhomocysteinemia, HHcy)。HHcy 是冠心病、动脉粥样硬化的独立危险因素之一。有文献报道, Hcy 较正常增加 3 mmol/L, 不良心血管事件发生率增加 10%, 卒中增加 20%^[1]。2 型糖尿病患者的心血管事件发生率与血浆 Hcy 水平呈明显正相关^[2], 血浆总 Hcy 与冠心病的严重程度相关, 在罹患冠状动脉粥样硬化的患者可以预测病死率^[3]。有关学者将 HHcy 分为轻、中、重度, 根据相关研究发现, HHcy 可能与脑血管病密切相关。轻至中度的 HHcy 即可明显增加脑血管病发病的危险性^[4]。因此, Hcy 水平变化可作为糖尿病心脑血管疾病的临床筛查、早期诊断和病变评估等方面提供一定的理论依据, 对 2 型糖尿病心脑血管病变的防治具有重要意义。

1 西医研究进展

1.1 2 型糖尿病的心脑血管并发症与高同型半胱氨酸血症的关系 糖尿病动脉粥样硬化已经成为糖尿病致残、致死的主要原因, 糖尿病患者心血管并发症的危险性明显增加, 外周动脉病变、冠心病、心肌梗死和猝死的风险增高 1~5 倍。此外糖尿病特别是 2 型糖尿病患者, 约有 20%~40% 最终发生脑血管病, 并成为糖尿病主要死亡原因之一。糖尿病心脑血管病是

糖尿病最严重的并发症, 严重威胁患者的生命。因此, 对心脑血管疾病的防治成为当今世界防治糖尿病并发症的重要动向, 而且是糖尿病患者延长寿命的关键所在。目前临床上缺乏简便廉验的、能够早期发现 2 型糖尿病患者合并心脑血管疾病的有效指标, 而 Hcy 作为一种反应性血管损伤氨基酸, 1932 年 Butz 和 du Vigneaud^[5-6]首先论及, 之后与心血管疾病和糖尿病的关系日益受到重视。Hofman MA 等^[7]证实糖尿病患者有 35% 发生 HHcy, 而健康人群的发生率仅为 8%。对 2 型糖尿病患者血清中 Hcy 水平的研究发现, 合并大血管病变的患者其血清 Hcy 水平明显增高^[8]。Buysschaert M 等^[9]研究表明, 比较 2 型糖尿病患者血浆 Hcy 水平增高(平均 20.8 μmol/L)与正常(平均 10.2 μmol/L)两组人群发现, 前者大血管病变(冠状动脉病变、脑血管病变、外周血管病变等)的发生率为 70%, 后者仅 42%, 具有统计学意义($P < 0.01$)。其中, 冠心病的发生率在前者为 46%, 后者为 21%。Hoogveen EK 等^[10]的研究也表明, 2 型糖尿病患者合并 HHcy 者其心血管疾病发生的相对危险度为不伴 HHcy 者的 1.6 倍, 糖尿病伴中风患者血浆 Hcy 水平(平均 11.2 mmol/L)也高于非中风者(8.1 mmol/L)。同样, 如血浆 Hcy 水平超过 16 mmol/L, 周围血管闭塞性疾病患病率可达 45%, 远高于血浆同型半胱氨酸水平正常的糖尿病患者的患病率(8%)。此外糖尿病患者脂代谢特点是总胆固醇

[收稿日期] 2015-10-25

[基金项目] 广东省中医药局项目 (20131194)

[作者简介] 苏均维 (1982-), 男, 主治医师, 医学硕士, 主要从事中西医结合内科临床研究。

[通讯作者] 何柳, E-mail: 13631341589@163.com。

醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)明显升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)明显降低,同时血清 Hcy 明显升高,HHcy 检出率高达 79.2%,且血清 Hcy 与 TC、TG 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关^[13]。血脂异常不仅是导致糖尿病患者发生冠心病的重要危险因素,还是损害人体胰岛功能和使糖耐量恶化的重要因素,血脂代谢紊乱对 2 型糖尿病胰岛 B 细胞分泌功能和胰岛素抵抗产生重要作用纠正血脂代谢紊乱可改善 2 型糖尿病患者早期胰岛素分泌功能^[12]。所以,糖尿病患者血脂检测和监测是值得关注的热点。由此,临床上通过检查 Hcy 及血脂水平可以早期预测糖尿病患者合并心脑血管疾病的发生。

1.2 HHcy 的致病机理 HHcy 可能与对血管内皮细胞的细胞毒作用、促进血管平滑肌细胞合成增加、增加血小板的粘附性促进血小板聚集、诱导低密度脂蛋白氧化、引起蛋白质 Hcy 化改变蛋白质的结构和功能等有关^[13]。当体内的同型半胱氨酸水平代谢紊乱,浓度升高,就会形成同型半胱氨酸巯基内酯,可与低密度脂蛋白形成复合体,随后被巨噬细胞吞噬,形成堆积动脉粥样硬化斑块上的泡沫细胞。而且,同型半胱氨酸还可自发氧化,形成超氧化物和过氧化氢,这些产物会导致内皮细胞的损伤和低密度脂蛋白的氧化,并可造成血管平滑肌持续性的收缩,引起缺氧,从而加速动脉粥样硬化的过程。因而认为,由 Hcy 的代谢异常导致的 HHcy 已被许多研究证实是心脑血管病发病的独立危险因子^[14]。

目前临床上预防与治疗 HHcy 的药物主要为以干预 Hcy 的转甲基途径或转硫途径,或同时干预这两种途径的含 B 族维生素和叶酸的复方制剂。维生素 B₆、维生素 B₁₂ 和叶酸分别为 Hcy 不同代谢途径的重要辅酶,Hcy 水平升高往往和机体叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 水平偏低相关,因而,适当补充这 3 种物质有助血 Hcy 浓度维持在正常水平。然而,Toole 等^[15]认为,叶酸是否能降低心血管疾病的危险性尚缺乏临床循证医学证据,不建议 HHcy 患者均接受叶酸治疗。而且长期服用大剂量叶酸会干扰锌代谢,叶酸的用量每日超过 1 mg 可能引起与维生素 B₁₂ 缺乏有关的症状,包括痴呆、感觉异常和感觉性共济失调等^[16]。且长期跟踪调查治疗效果并不令人满意,对于早发病的病人治疗效果更差。大多数病人疗效不佳的事实,提示着眼于改善生化指标的治疗方案有待改善,并且如何避免个体化差异对疗效产生的影响也是亟待解决的问题^[17]。

2 2 型糖尿病合并 HHcy 的中医研究进展

糖尿病属中医学“消渴”范畴,HHcy 中医无相关病名,一般根据其临床表现归属于不同疾病。

2.1 消渴的痰瘀病机 消渴的病因,《内经》中即有论述。《素问·奇病论》曰:“此肥美之所发也。此人必数食甘美而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,发病消渴。”指出了肥胖和饮食肥甘厚味是糖尿病发病的重要原因。中医学素有“肥人多痰”之说,即言肥胖易酿湿生痰。或饮食

不节伤脾致脾虚健运失职,或津液不归正化而为痰;或气虚无力推动,津液凝聚而为痰;或阴津亏损进而阴虚火旺,灼液成痰。可见,在消渴的病因病机中,痰浊是一个重要的方面。消渴病因病机中另一个重要的方面是瘀血。消渴以气阴两虚为本,气虚运血无力,血流缓慢致瘀;阴亏液少,血液黏滞,血行不畅,血液滞瘀;“久病入络”,消渴患者随着病情的进展,血瘀程度逐渐加重。事实上,消渴无论早、中、晚期都有潜在或明显的瘀血征存在。

痰瘀在消渴病变过程中不仅可单独形成,往往相合为患,密不可分。痰浊滞络,气机不畅,使血脉瘀滞;津血同源,血瘀之后,津液运行不畅而生痰,痰病系血,血病系痰,痰浊和瘀血虽非同一病理产物,但其形成原因如出一辙,二者在体内相继而生,相互影响,终致痰瘀并见。痰瘀互结,滞留在血管腔,日久致使管壁增厚,管腔狭窄,络脉痹阻,临床变证丛生,并发心悸、胸痹、中风、水肿、痹证、痿证、脱疽等。可见,痰瘀互结贯穿于糖尿病及其血管病变的始终,是糖尿病合并心脑血管病变的重要因素。

2.2 2 型糖尿病合并 HHcy 与痰瘀 近代自施今墨提出益气养阴、脾肾双补的治本原则后,后众多中医人在此基础上强调了活血化瘀、痰瘀并治的治疗标证的重要性。值得一提的是,吕仁和的“微型痼疾形成”学说^[18]和吴以岭的“络病学”^[19]理论等更是丰富了痰瘀并治的运用,也由此显示出从痰瘀论治糖尿病及其并发症的重要性。现代研究也逐步认识到痰瘀与糖尿病及其并发症的关系。有研究表明,痰浊和血瘀与糖尿病引起的脂类、蛋白质代谢异常及血液流变学改变相关,证实痰浊与瘀血在糖尿病慢性病变过程中的作用。痰为高血脂、血管内斑块形成等病理改变;瘀为血管基底膜增厚、血液流动速度减慢、血液高凝等病理变化;痰瘀互结引起多种糖尿病并发症。

现代研究发现,与中医学的痰证、瘀证有很大相关性。孔丽君^[20]研究大量冠心病患者血浆 Hcy 含量发现,在冠心病的中医分型中,痰瘀互阻型患者的血浆 Hcy 的含量明显高于其他证型的患者;张继东等^[21]的临床研究也表明,心血瘀阻和痰浊壅塞证型的冠心病患者血浆 Hcy 水平明显升高。可见痰瘀互结是 HHcy 血症发生的病理基础。现代实验研究还发现,Hcy 有促进血小板聚集的功能。血浆中 Hcy 升高后,血小板存活时间缩短,血小板的黏附性和聚集性增加,使血栓易于发生,也说明了其与血瘀证的关系^[22]。此外,HHcy 可削弱血管内皮细胞一氧化氮(NO)的合成与释放,导致内皮损伤。当内皮损伤,NO 总量减少时,HHcy 的毒性进一步加强,同时 Hcy 氧化产生的大量自由基和过氧化氢损害内皮。内皮细胞的损伤,引起糖尿病患者血流变学指标异常改变,使血液处于高粘、高凝状态,导致糖尿病慢性并发症,尤其是血管性病变的发生^[23],这与中医的痰瘀理论一致。

糖尿病心脑血管病变是糖尿病致死最重要的原因。糖尿病心脑血管病变涉及糖尿病性心脏病、脑血管及外周血管疾病。

糖尿病心脑血管疾病严重威胁患者的生命。而简单易测的血清Hcy水平与心脑血管疾病密切相关,因此血清Hcy水平可作为2型糖尿病病人心脑血管并发症的重要指标。

2型糖尿病合并高同型半胱氨酸血症病人往往表现为痰证、瘀证,痰证、瘀证贯穿于糖尿病及其血管病变的始终,故2型糖尿病合并高同型半胱氨酸血症的从痰从瘀辨证治疗有充分的理论根基,或许为治疗2型糖尿病合并高同型半胱氨酸血症带来更简便廉验的治疗方法。

[参考文献]

- [1] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis[J]. JAMA, 2002, 288(3): 2015-2022.
- [2] Soiniom M, Marniemi J, Laakso M, et al. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Ann Intern Med, 2004, 140(2): 94-100.
- [3] Cannon RO. Restenosis after angioplasty[J]. N Engl J Med, 2002, 346: 1182-1183.
- [4] 宫海东. 高同型半胱氨酸与脑血管病相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(5): 795-796.
- [5] Carson NA, Nell DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Iceland[J]. Aich Dis Chid, 1962, 37(5): 5-13.
- [6] Gerritsen T, Vaughan JG, Whlsmann HA. The identification of homocysteine in the urine [J]. Biochem Res Commun, 1962, 9(49): 36.
- [7] Horman MA, Kohl B, Zumbach MS, et al. Homocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM [J]. Diabetes Care, 1998, 21: 841-848.
- [8] Kurella Tamura M, Xie D, Yafe K, et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(2): 248-256.
- [9] Buyschaert M, Dramais AS, Wallemacq PE, et al. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance[J]. Diabetes Care, 2000, 23(12): 1816-1822.
- [10] Hoogeveen EK, Kostense PJ, Eysink PE, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with the presence of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the Hoorn study[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(19): 2984-2990.
- [11] 王美英, 董莉. 216例糖尿病患者血清同型半胱氨酸检测的意义[J]. 国际医学检验杂志, 2012, 5(10): 1271-1272.
- [12] 田景伦, 周毛吉, 何书经, 等. 脂代谢紊乱可能改善2型糖尿病患者的早期胰岛素分泌的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(7): 391-393.
- [13] 欧荣华, 刘远厚. 同型半胱氨酸致动脉粥样硬化机制[J]. 兰州医学院学报, 2004(2): 165-167.
- [14] 王宇. 血浆同型半胱氨酸临床常用检测方法及其影响因素[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(24): 2808-2810.
- [15] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death[J]. J Am Med Assoc, 2004, 291(5): 565-575.
- [16] Tucker KL, Mahnken B, Wilson PW F, et al. Folic acid fortification of the food supply[J]. J Am Med Assoc, 1996, 276(2): 1879-1885.
- [17] Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment[J]. J Inher Metab Dis, 2011, 34: 127-135.
- [18] 吕仁和. 糖尿病及其并发症中西医诊治学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 128-130.
- [19] 吴以岭. 络病学概要[J]. 疑难病杂志, 2004, 3(1): 37-39.
- [20] 孔丽君. 冠心病患者血浆同型半胱氨酸水平与辨证分型相关性研究[J]. 实用中西医结合临床, 2004, 4(2): 7-8.
- [21] 张继东, 崔红燕, 傅善基. 冠心病中医证型与血清高半胱氨酸水平关系的临床研究[J]. 山东中医药大学学报, 2000, 24(3): 207-208.
- [22] 王皓, 张静生. 高同型半胱氨酸血症的病机与辨证[J]. 新中医, 2007, 39(12): 91-92.
- [23] Michael Brownlee. The Pathology of Diabetic Complication[J]. Diabetes 2005, 45(6): 1615-1625.

(责任编辑: 刘淑婷)