

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.08.013

## 新诊断糖尿病胰岛素强化治疗前、后同型半胱氨酸水平的研究\*

陈利强,彭林平,骆秀婷,岳文静

(广东省惠州市第一人民医院内分泌科 516003)

**[摘要]** 目的 观察 2 型糖尿病患者在胰岛素强化治疗前、后的同型半胱氨酸(Hcy)水平,探究新诊断糖尿病的患者血糖控制对于 Hcy 的影响程度。方法 抽取该院 128 例符合标准的新诊断 2 型糖尿病患者,分为对照组和强化组各 64 例。给予对照组口服磺脲类药物,给予观察组使用胰岛素进行强化治疗。在治疗 3 个月后比较两组患者治疗前、后的 FBG、HbA1c 等相关指标的变化情况。结果 所有患者经过治疗后,Hcy、FBG、PBG 和 HbA1c 都较治疗前有所下降,且强化组 Hcy 下降更明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 胰岛素强化治疗能够有效治疗新诊断 2 型糖尿病。

**[关键词]** 新诊断;2 型糖尿病;胰岛素强化治疗;同型半胱氨酸

**[中图分类号]** R335.6

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)08-1052-02

## Research homocysteine levels before and after treatment of newly diagnosed diabetes, intensive insulin\*

Chen Liqiang, Peng Linping, Luo Xiuting, Yue Wenjing

(Department of Endocrinology, the First People's Hospital in Huizhou City, Huizhou, Guangdong 516003, China)

**[Abstract]** **Objective** Observation of 2 diabetic patients with insulin homocysteine(Hcy) levels before and after treatment, to explore new diagnosis of diabetes patients with blood glucose control for the effect Hcy. **Methods** Extracted from 128 cases accord with standard of newly diagnosed type 2 diabetic patients, randomly divided into control group and strengthen group, 64 cases each. Give control group oral sulfonylureas. To observe group use insulin intensive therapy. In the three months after treatment compared two groups before and after treatment of FBG, HbA1c indicators related to change. **Results** All patients after treatment, Hcy, FBG, PBG, HbA1c have decreased, and Hcy in strengthen group decreased more obviously than in control group, the difference was statistically significant level changes( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Insulin intensive therapy can be effective in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes.

**[Key words]** newly diagnosed; type 2 diabetes; intensive insulin therapy; homocysteine

同型半胱氨酸(Hcy)是一种人体内的含硫氨基酸<sup>[1]</sup>。它是心脑血管等疾病发病的一个重要的危险因素。糖尿病患者由于体内胰岛素不足或者缺乏导致体内糖代谢速度减缓,同时也对体内 Hcy 代谢产生很大影响<sup>[2]</sup>。因此,通过研究患者体内相关指标的变化和病情的关系来观察胰岛素强化治疗的疗效。本文选择 2011 年 6 月至 2013 年 6 月本科收治的 128 例新诊断糖尿病患者进行相关治疗,以观察患者血浆 Hcy 的变化及意义,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2011 年 6 月至 2013 年 6 月收治的 128 例符合规定标准的被新诊断确诊为 2 型糖尿病患者。标准参考 WHO 1999 年的糖尿病诊治规定<sup>[3]</sup>。符合入选标准者共 128 例,其中,男 61 例,女 67 例。将所有患者分为对照组和强化组各 64 例。对照组:男 30 例,女 34 例;年龄 28~77 岁,平均(58.58±10.41)岁;病程(7.78±4.08)月;体质量 53~79 kg,平均(61.87±6.57)kg。强化组:男 29 例,女 35 例;年龄 27~78 岁,平均(58.44±10.16)岁;病程(7.37±4.57)月;体质量 51~78 kg,平均(61.31±6.28)kg。两组患者在年龄、性别等一般临床资料方面比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),可比性良好。所有患者的肝脏、肾、心、脑等部位没有发生病变,且肝功能正常,无合并高血压疾病,无叶酸 B<sub>12</sub> 代谢障碍史,且最近没有服用过 B 类维生素或者叶酸等其他对此有影响的药

物<sup>[3]</sup>。本研究都取得了患者及其家属的同意并签署知情同意书。

**1.2 方法** 对所有患者都进行糖尿病知识的相关培训和讲座,主要讲解糖尿病发病原理和治疗机制,严格控制患者的饮食和作息,并让患者积极配合治疗并进行适量的运动,劳逸结合。

**1.2.1 对照组** 给予对照组患者口服降血糖的药物,主要使用磺脲类药物格列本脲进行治疗。根据患者的病情酌情增减药物剂量,连续治疗 3 个月,记录并统计治疗前、后的相关指标。

**1.2.2 观察组** 给予观察组患者在三餐之前均接受门冬胰岛素进行皮下注射,睡前(22:00)使用甘精胰岛素皮下注射,在治疗时依据患者病情及时进行药物剂量的调整,尽量控制患者在空腹时的血糖达 7.8 mmol/L,保持用餐 2 h 后血糖在 11.0 mmol/L 内。治疗 3 个月后,对两组患者空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、Hcy,餐后 2 h 取血测定餐后血糖(PBG)以及维生素 B<sub>12</sub>(VitB<sub>12</sub>)、叶酸均进行测量。

**1.2.3 血浆 Hcy 测定** 于早晨 7:00~8:00 采集所有患者空腹时的静脉血 2 mL。将 2 mL 血样静放于试管内 30 min,然后以 3 000 r/min 离心 8 min 后,分离血清,放于-80 ℃的冰箱内储存<sup>[4]</sup>,将所有患者的标本采集后使用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行测定。严格按照试剂盒(由成都博瑞克生物技术

\* 基金项目:惠州市科技局基金资助项目[惠市科字(2013)145 号 2013W283]。 作者简介:陈利强(1971—),主任医师,本科,主要从事胰腺 β 细胞功能的评估和保护研究。

表 1 两组患者治疗前、后各项指标的变化比较( $\bar{x} \pm s, n=64$ )

组别	时间	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )	FBG ( $\text{mmol/L}$ )	早餐后 2 h PBG( $\text{mmol/L}$ )	午餐后 2 h PBG( $\text{mmol/L}$ )	晚餐后 2 h PBG( $\text{mmol/L}$ )	HbA1c (%)	VitB <sub>12</sub> ( $\text{pmol/L}$ )	叶酸 ( $\text{nmol/L}$ )
强化组	治疗前	21.9 $\pm$ 11.6	11.2 $\pm$ 1.2	17.2 $\pm$ 3.3	15.5 $\pm$ 3.2	17.2 $\pm$ 3.9	9.0 $\pm$ 3.6	470.3 $\pm$ 220.5	18.5 $\pm$ 8.9
	治疗后	8.3 $\pm$ 2.0	5.5 $\pm$ 1.0	7.8 $\pm$ 1.4	8.2 $\pm$ 1.4	10.2 $\pm$ 1.3	6.1 $\pm$ 1.8	710.6 $\pm$ 160.5	23.6 $\pm$ 5.4
对照组	治疗前	20.6 $\pm$ 10.6	11.2 $\pm$ 0.8	18.9 $\pm$ 5.2	15.2 $\pm$ 2.3	18.2 $\pm$ 4.2	8.5 $\pm$ 3.5	450.2 $\pm$ 190.8	19.0 $\pm$ 14.4
	治疗后	17.0 $\pm$ 8.9	8.2 $\pm$ 1.3	10.7 $\pm$ 1.6	9.9 $\pm$ 1.4	9.7 $\pm$ 1.5	7.1 $\pm$ 1.3	563.6 $\pm$ 132.2	20.4 $\pm$ 8.4
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

公司生产,试剂盒灵敏度为 0.01  $\mu\text{mol/L}$ 上的说明进行操作。双抗体夹心法<sup>[5]</sup>:将已知的抗体吸附在固体载体上,混入标准品或者是等待测定的标本,在 37  $^{\circ}\text{C}$ 温室中培养 0.5 h 后进行洗涤,再加入酶标抗体和底物溶液开始测定,最后加入终止液,使用酶标仪读取每个孔内的吸光度差值,在标准曲线上查找相应的浓度范围<sup>[6]</sup>。使用色谱法对叶酸进行测定。

**1.3 统计学处理** 收集、记录相关数据,并录入 SPSS 18.0 统计软件进行分析和相关处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,并且使用 *t* 检验来验证所有数据的可靠程度<sup>[6]</sup>。两组数据采用方差比较,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

两组患者各指标变化情况:对照组和强化组的血浆 Hcy 水平和 FBG、HbA1c、PBG 在治疗后均有不同程度下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者 Hcy 水平变化有明显差异( $P < 0.05$ )。使用胰岛素进行强化治疗,疗效更好一些,具体情况见表 1。

**3 讨 论**

糖尿病成为目前最常见的慢性临床综合征<sup>[7-9]</sup>,它主要是患者体内糖代谢紊乱而导致的一系列病症。而且,由于中国老龄人口越来越多,导致患糖尿病的人数也在不断上升,该病的发病率也一直上升。它和心血管病以及肿瘤是目前危害国人的 3 大非传染性疾病,严重影响人们的身体健康。Hcy 是一种含硫氨基酸,主要来自饮食吸收的蛋氨酸<sup>[10-12]</sup>。一般而言,它在健康人身体内很少,是蛋氨酸在肝脏及其他部位等合成。它是体内蛋氨酸和半胱氨酸代谢中一个重要的中间产物<sup>[8]</sup>。而叶酸以及 VitB<sub>12</sub> 都是蛋氨酸的正常反应的参加者。影响 Hcy 的遗传因子是从饮食中摄入 VitB<sub>12</sub>、VitB<sub>6</sub>、叶酸等不足或体内代谢障碍。而糖尿病患者由于体内胰岛素缺少或减弱从而影响了糖脂的代谢速度,同时也可能影响 Hcy 代谢。

有研究显示,2 型糖尿病并 Hcy 血症明显高于普通人群,而血浆内 Hcy 和血糖水平也有很大关联<sup>[13-14]</sup>。国内也有资料显示高 Hcy 血症是各种危险疾病和重大疾病等发病的重要危险因素<sup>[15]</sup>。本研究发现两组患者 PBG、HbA1c、Hcy 在治疗后各项指标都有明显的下降,且差异显著。进一步研究发现,对新诊断 2 型糖尿病患者采用胰岛素强化治疗,对降低患者体内的 Hcy 起到更为显著的效果,与相关研究结论较为一致。本研究还发现,在使用药物治疗后,患者体内的叶酸和 VitB<sub>12</sub> 水平均有大幅度升高<sup>[16]</sup>,这可能表明叶酸和 VitB<sub>12</sub> 的升高对于 Hcy 的产生起到较为重要的抑制作用,能够减少体内 Hcy 的形成。

胰岛素强化治疗是一种糖尿病患者血糖达标的方式,对大血管的益处还有争议。新诊断糖尿病并高血糖的患者胰岛素强化治疗在国内临床开始广泛验证、运用,它能较快控制患者

血糖, $\beta$ 细胞功能也能得到一定恢复,提示胰岛素强化治疗能够减少或者降低可能造成患者心脑血管发病的危险因子,特别是对于新诊断糖尿病并高血糖选择胰岛素强化治疗有一定的临床指导意义。

**参考文献**

- [1] 杜益君,潘天荣,钟兴,等. 3 种不同方案胰岛素强化治疗对初诊 2 型糖尿病患者血糖及胰岛功能的影响[J]. 安徽医学,2012,33(8):956-958.
- [2] 金启辉,李天瑯,陈怀红,等. 老年 2 型糖尿病合并轻度认知功能障碍患者血浆同型半胱氨酸水平的变化[J]. 中华医学杂志,2011,91(28):1949-1952.
- [3] Chu FY, Wang J, Yao KW, et al. Effect of Xuefu Zhuyu Capsule on the symptoms and signs and health-related quality of life in the unstable angina patients with blood-stasis syndrome after percutaneous coronary intervention: A Randomized controlled trial[J]. Chin J Integr Med, 2010,16(5):399-405.
- [4] 隋晓婵,杜以武,杨春杰. 胰岛素类似物对 2 型糖尿病患者血浆同型半胱氨酸的影响[J]. 中国临床研究,2010,23(5):378-379.
- [5] Dabrowski A, Kwasniewski W, Skoczylas T, et al. Incidence of human papilloma virus in esophageal squamous cell carcinoma in patients from the Lublin region[J]. World J Gastroenterol,2012,18(40):5739-5744.
- [6] 林楚英. 96 例 2 型糖尿病胰岛素强化治疗对胰岛功能的影响分析[J]. 中国社区医师:医学专业,2010,12(24):155-156.
- [7] Wulffele MG, Kooy A, Lehert P, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B<sub>12</sub> in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial[J]. J Intern Med,2004,254(5):455-463.
- [8] Souli M, Galani I, Antoniadou, An outbreak of infection due to beta-Lactamase Klebsiella pneumoniae Carbapenemase 2-producing K. pneumoniae in a Greek University Hospital; molecular characterization, epidemiology, and outcomes[J]. Clin Infect Dis,2010,50(3):786-788.
- [9] Lu CY, Wang SW, Yan W, et al. Evaluation of coronary plaque and stent deployment by intravascular optical coherence tomography in elderly patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction [J]. J Geriatr Cardiol,2007,4(1):3-6. (下转第 1057 页)

中颈动脉 CIMT 与 SBP 和脉压呈正相关, SBP 越高、脉压越大, 颈动脉斑块发生的风险越高, 高血压是老年冠心病患者发生动脉粥样硬化的独立危险因素。本研究对象为老年冠心病患者并发高血压, 研究中未选择老年冠心病患者正常血压者作为对照, 研究结果存在一定的局限性。有研究报道, CIMT 也可以用于肾透析患者的心血管事件的评估预测指标<sup>[16]</sup>, 对 CIMT 相关的研究还有待拓展; 对于血压动态水平对 CIMT 和颈动脉斑块的影响还需要前瞻性观察深入研究。

#### 参考文献

- [1] Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, et al. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Stroke*, 2011, 42(11):3017-3021.
- [2] Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, et al. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2010, 121(10):1200-1208.
- [3] Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease[J]. *JAMA*, 2010, 304(1):61-68.
- [4] Bis JC, Kavousi M, Franceschini N, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies from the CHARGE consortium identifies common variants associated with carotid intima media thickness and plaque[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(10):940-947.
- [5] Hong H, Wang H, Liao H. Prehypertension is associated with increased carotid atherosclerotic plaque in the community population of Southern China[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013, 13:20. doi:10.1186/1471-2261-13-20.
- [6] 卢娜, 刘炎, 徐丽华. 颈动脉粥样硬化与冠状动脉粥样硬化之间的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(1):50-51.
- [7] Khalil A, Huffman MD, Prabhakaran D, et al. Predictors of carotid intima-media thickness and carotid plaque in young Indian adults; the New Delhi birth cohort[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(4):1322-1328.
- [8] 王儒学, 查君, 徐正荣. 中老年高血压人群颈动脉内膜一

中膜厚度及斑块与血压的关联性[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(3):256-258.

- [9] Fujihara K, Suzuki H, Sato A, et al. Carotid artery plaque and LDL-to-HDL cholesterol ratio predict atherosclerotic status in coronary arteries in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(5):452-464.
- [10] Pastorius CA, Medina-Lezama J, Corrales-Medina F, et al. Normative values and correlates of carotid artery intima-media thickness and carotid atherosclerosis in Andean-Hispanics; The Prevencion Study[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(2):499-505.
- [11] 穆洋, 徐勇, 智光, 等. 颈动脉斑块评分与冠状动脉粥样硬化严重程度的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(24):1891-1893.
- [12] Semplicini A, Inverso G, Realdi A, et al. Blood pressure control has distinct effects on executive function, attention, memory and markers of cerebrovascular damage[J]. *J Hum Hypertens*, 2011, 25(2):80-87.
- [13] Du HW, Li JY, He Y. Glycemic and blood pressure control in older patients with hypertension and diabetes; association with carotid atherosclerosis[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2011, 8(1):24-30.
- [14] Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, et al. Association of circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10(1):103.
- [15] 康冬梅, 沈干, 刘燕, 等. 睾酮补充治疗对中老年男性颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2013, 32(7):699-701.
- [16] Nassiri AA, Hakemi MS, Asadzadeh R, et al. Differences in cardiovascular disease risk factors associated with maximum and mean carotid intima-media thickness among hemodialysis patients[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2012, 6(3):203-208.

(收稿日期:2014-10-28 修回日期:2014-12-17)

(上接第 1053 页)

- [10] Cheng HH, Tseng GY, Yang HB, et al. Increased numbers of Foxp3-positive regulatory T cells in gastritis, peptic ulcer and gastric adenocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(1):34-43.
- [11] 郭红, 白玲, 米尔班. 1 型糖尿病患者胰岛素泵治疗与多次皮下注射胰岛素强化治疗效果比较[J]. *中国医药*, 2014, 9(3):342-344.
- [12] 凌剑波. 胰岛素强化治疗脑梗死伴高血糖 70 例疗效观察[J]. *中国医师进修杂志*, 2014, 34(1):17-20.
- [13] Shi CH, Zhao HH, Hou N, et al. Identifying metabolite and protein biomarkers in unstable angina in-patients by feature selection based data mining method[J]. *Chem Res Chinese Universities*, 2011, 27(1):87-93.

- [14] 陆雷群, 马晓英, 陈玲. 初发 2 型糖尿病胰岛素强化治疗后不同治疗方案对胰岛  $\beta$  细胞功能的影响[J]. *临床内科杂志*, 2014, 31(1):108-109.

- [15] Druyts E, Thorlund K, Humphreys S, et al. Interpreting discordant indirect and multiple treatment comparison meta-analyses; an evaluation of direct acting antivirals for chronic hepatitis C infection[J]. *Clin Epidemiol*, 2013, 5:173-183.

- [16] 李敏, 韩清华. 原发性高血压患者血浆同型半胱氨酸、尿酸与血压变异性的相关性研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(2):172-174.

(收稿日期:2014-10-08 修回日期:2014-12-06)