

2 型糖尿病合并高尿酸血症的中医证型与 HCY 和 CRP 的相关性研究

马长青 玉山江 王先敏 姚 华

摘 要 **目的** 探讨 2 型糖尿病 (DM) 并高尿酸血症的中医证型与 HCY 和 CRP 的关系。**方法** 选择 T2DM 并高尿酸血症患者 103 例, 中医辨证分为风寒湿热证、痰瘀互阻证、气阴两虚证、阴阳两虚证 4 个证型, 分别测定血清 C 反应蛋白 CRP、血浆同型半胱氨酸 (HCY) 水平, 并进行组间比较。**结果** 各个证型组之间的年龄及病程、血压、血糖、血脂、CRP、HCY 等血液指标经检验差异无统计学意义 ($P > 0.05$), CRP、HCY 的总体均数水平超出正常范围。**结论** 本病的证候分型与 CRP、HCY 化验指标无显著性相关, 但本病的发展与 CRP、HCY 升高可能有关, 推断痰瘀互阻是 2 型糖尿病合并高尿酸血症的病理变化。

关键词 2 型糖尿病 高尿酸血症 中医证型 同型半胱氨酸 C 反应蛋白

Research on the Relationship between CRP, HCY and TCM Syndrome Types of Diabetes Mellitus with Hypeperuricemia. Ma Changqing, Yu Shanjiang, Wang Xianmin, Yao Hua. College of TCM, Xinjiang Medical University, Urumuqi 830054, China

Abstract **Objective** To study the value of CRP and HCY in each TCM type of T2DM with HUA and provide the basis for classification and treatment. **Methods** 103 cases of T2DM and HUA were divided into four Chinese medicine syndrome groups including deficiency syndrome of wind - cold and damp - heat phlegm accumulatoin and blood stasis syndrome deficinecy syndrome of Qi and Yin deficinecy syndrome of Yin and yang. **Results** The differentiation of TCM symptom among four groups was uncorrelated with the level of CRP and Hcy. But the serum CRP and HCY levels increased slighly as compared with those of normal control group. **Conclusion** The elevation of CRP and Hcy is closely correlated with phlegm accumulation and blood stasis syndrome in patients of T2DM with HUA. As an inflammatoy biomarker, CRP and Hcy may be regard as two of the microcosmic indicators of toxin in Chinese medicine. They can be used as two important indexes of TCM syndrome differentiation of T²DM with HUA.

Key words Type 2 diabetes mellitus; Hyperuricemia; Homocysteine; TCM syndrome type; C - reactive protein

2 型糖尿病 (T2DM) 合并高尿酸血症是 T2DM 常见的并发症之一, 高尿酸血症 (HUA) 已成为世界性的公共卫生问题, 研究显示它可以作为心血管疾病的独立预测因子, 近年有增高的趋势, 它也是代谢综合征 (MS) 的一个重要组成部分, 它与胰岛素抵抗 (IR) 相关。C 反应蛋白 (CRP) 是一种敏感的非特异性的炎症指标标志物, 它反映炎症的严重程度, 与代谢综合征 (MS) 关系密切。CRP 不仅是 AS 发生的独立的危险因素, 而且是导致 T2DM 发生的独立的危险因素。同型半胱氨酸 (HCY) 是一种含硫氨基酸, 是蛋氨酸的中间代谢产物。研究表明, 致炎因素高同型半胱氨酸血症的致胰岛素抵抗 (IR) 是通过脂肪细胞因子抵抗素来实现的。它是动脉粥样硬化性 (AS) 血管

病变的独立危险因素。本文宗旨在探讨 T2DM 合并高尿酸血症的常见中医证型与 C 反应蛋白, 同型半胱氨酸的关系, 从这一层面揭示中医证型变化的规律, 为它的中医辨证分型提供依据。

资料与方法

1. 一般资料: 选择 2008 年 12 月 ~ 2009 年 12 月入院的住院及门诊患者中, 按照病例纳入标准选取 T2DM 和 HCY 患者 103 例, 其中男性 73 例, 女性 30 例, 男性、女性之比约 2.43:1, 年龄范围为 25 ~ 70 岁, 平均年龄 48.15 ± 13.57 岁, 平均病程 $0.3 \sim 24(8.5 \pm 3.5)$ 年, 按照中医证候标准分为 4 型, 其中风寒湿热型 13 例 (占 12.6%), 男性 8 例, 女性 5 例, 年龄 32 ~ 70 岁, 平均年龄 45.25 ± 12.05 岁。痰瘀痹阻型 38 例 (占 36.9%), 男性 34 例, 女性 4 例, 年龄 27 ~ 70 岁, 平均年龄 48.53 ± 12.89 岁。气阴两虚型 25 例 (占 24.3%), 男性 16 例, 女性 9 例, 年龄 37 ~ 70 岁, 平均年龄 58.25 ± 9.20 岁。阴阳两虚型 27 例 (占 26.2%), 男性 15 例, 女性 12 例, 年龄 60 ~ 70 岁, 平均年龄 66.60 ± 4.34 岁。各证型组间年龄, 性别, 无差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。各证型组间的平均病程除阴阳两虚型与其他 3 组有统计学差异外 ($P < 0.05$) 其余组间

基金项目: 国家自然科学基金项目 (C03010720)

作者单位: 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学医学院 (马长青、姚华); 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学附属中医院 (玉山江、王先敏)

通讯作者: 玉山江, 电子信箱: Y · S · J@medmail.com.cn

无统计学差异 ($P > 0.05$)。

2. 诊断标准: (1) 2 型糖尿病诊断标准: 采用 2007 卫生部疾病控制司, 中华医学会糖尿病分会编写的《中国糖尿病防治指南》中的糖尿病诊断标准: 糖尿病症状 + 任意时间血浆葡萄糖水平 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ (200 mg/dl) 或空腹血浆葡萄糖 (FBG) 水平 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ (126 mg/dl) 或 OGTT 试验中, 2hPG 水平 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ (200 mg/dl)。 (2) 高尿酸血症诊断标准: 根据陈灏珠主编的第 12 版《实用内科学》中关于高尿酸血症诊断标准, 血尿酸男性 $> 420 \mu\text{mol/L}$ 或者 7 mg/dl , 女性 $> 360 \mu\text{mol/L}$ 或者 6 mg/dl 确定为高尿酸血症; 血尿酸 $> 420 \mu\text{mol/L}$ 。 (3) 中医辨证标准: 参照《中药新药临床研究指导原则》(2002 年国家食品药品监督管理局制定颁布), 国家中医药管理局 1997 年制定国家标准《中医临床诊疗术语·证候部分》, 2007 年中华中医药学会《糖尿病中医防治指南》、2008 年中华中医药学会《中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分》制定消渴、高尿酸血症的中医分期辨证与疗效评定标准的有关内容制定。

3. 纳入及标准: ①符合西医 2 型糖尿病和高尿酸血症的诊断标准; ②符合中医证候标准; ③年龄在 18 ~ 70 岁之间; ④未曾使用抑制高尿酸血症药物。

4. 排除标准: ①纳入后经检查不符合西医诊断标准; ②排除心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病, 精神病患者; 排除继发性高尿酸血症者: 血液病 (白血病等)、恶性肿瘤 (骨髓瘤等)、肝硬化、肾病 (肾衰、多囊肾)、某些内分泌疾病 (甲亢、皮质醇增多症, 甲状腺功能减退、甲状旁腺功能亢进)、某些药物引起 (利尿剂、阿司匹林、抗结核药); ③服用噻嗪类利尿剂、秋水仙碱、苯溴马龙、别嘌呤醇、类固醇激素、碳酸氢钠等药物者。

5. 观察指标: (1) 一般性观察指标: 所有受试者均测定空腹状态的身高。体质量, 腰围 (W), 臀围 (H), 计算体重指数 (BMI) = 体重 (kg) / [身高 (m)]², 并计算腰臀比 (W/H) 收缩压 (SBP) 舒张压 (DBP)。 (2) 生化指标: 清晨空腹 (空腹 12h) 取静脉血 10ml, 离心分离出血清。一管血清用于血糖、血脂, CRP 测定, 一管保存于 -20°C 冰箱中, 标本累积至 40 ~ 50 份后, 成批取出检测血清同型半胱氨酸、C 反应蛋白。 (批间差异 4.7%, 批内差异 8.2%) 以日立 7060 全自动生化分析器测定, 试剂由上海生物制品研究所提供, FBG, BUN, TC, TG, SUA, LDL-C, HDL-C 测定用终点法, 循环酶法测定血浆 hcy, 酶放大化学发光法测定 HbA1c, 用酶法测定尿酸 (UA), 检测步骤按说明书进行。体重指数 (BMI) = 体重 (kg) / [身高 (m)]²。 (3) 辨证方法: 根据高等中医药院校规划教材《中医诊断学》(高等医药院校教材第六版), 在新疆自治区中医院首席专家沈宝藩教授, 金洪元教授治疗痛风经验基础上, 并结合临床实际, 由两名副主任医师确认, 辨证结果分为风寒湿热型, 痰瘀痹阻型, 气阴两虚型、阴阳两虚型 4 型。 (4) 统计方法: 采集资料按照笔录 - 整理 (统一辨证) - 建库 - 表列 - 统计过程分步进行。统一采用 SPSS13.0 统计软件包进行数据统计分析。计数资料数据以均数 $\pm$ 标准差表示, 多组资料若

满足正态性及方差齐性采用单因素方差分析。若有统计学意义, 再进行两两比较, 采用 q 检验; 若不满足正态性及方差齐性, 则采用秩和检验, 若有统计学意义, 则再进行两两比较, 两两比较时应用, 采用秩和检验, Nemenyi 法。组间比较用方差检验, 百分率的比较采用卡方分析。相关系数用 Spearman 秩相关分析, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 表示有显著性差异。

结 果

1. 一般资料比较: 见表 1。在 103 例入选病例中, 各证型间的血糖、血脂、血压、尿酸指标无统计学意义, 病程方面, 阴阳两虚型年与风寒湿热型、痰瘀痹阻型、气阴两虚型 3 组对比差异显著 ($P < 0.05$), 提示本病四证型各属疾病不同阶段, 风寒湿热型和痰瘀痹阻型主要属于疾病的早中期。

各证型患者的性别年龄病程分布情况见表 1。

表 1 各证型一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

证型	<i>n</i>	男性	女性	年龄 (岁)	病程 (年)
风寒湿热型	13	8	5	45.15 $\pm$ 12.05	4.0 $\pm$ 9.54 [▲]
痰瘀痹阻型	38	34	4	48.53 $\pm$ 11.89	4.0 $\pm$ 6.3 [▲]
气阴两虚型	25	16	9	58.20 $\pm$ 9.2	5.0 $\pm$ 5.5 [▲]
阴阳两虚型	27	15	12	66.60 $\pm$ 4.34	15. $\pm$ 12.0

与阴阳两虚型比较, [▲] $P < 0.05$

2. 患者同型半胱氨酸、C 反应蛋白与中医证型关系, 结果见表 2。

表 2 患者同型半胱氨酸、C 反应蛋白与中医证型关系 ($\bar{x} \pm s$)

证型	<i>n</i>	CRP (mg/L)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)
风寒湿热型	13	4.96 $\pm$ 2.83	9.87 $\pm$ 4.44
痰瘀痹阻型	38	6.05 $\pm$ 4.21	11.62 $\pm$ 5.08
气阴两虚型	25	4.71 $\pm$ 4.92	11.38 $\pm$ 7.10
阴阳两虚型	27	5.30 $\pm$ 3.85	10.69 $\pm$ 4.59
合计	103		
检验统计量		$\chi^2 = 1.658$	$F = 0.459$
<i>P</i>		0.646	0.711

CRP 采用免疫透射比浊终点测定法, 其正常参考值: 2 mg/L 。血浆 Hcy 采用循环酶法测定, 其正常参考值: $5 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ 。4 组间的血浆 CRP 水平经方差齐性检验, $P > 0.05$, 方差齐, 经正态性检验, $P < 0.05$, 不满足正态, 改用秩和检验, 结果差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 分析提示四证型的 Hcy 水平相同。但从数据结果可知, 其总体均数水平超出正常范围 (表 2)。4 组间的血浆 Hcy 水平经方差齐性检验, $P > 0.05$, 方差齐, 经正态性检验, $P > 0.05$ 满足正态性, 采用方差分析。结果差异无统计学意义 ($P >$

0.05), 分析提示四证型的 HCY 水平相同。但从数据结果可知, 其总体均数水平超出正常范围(表 2)。

3. 相关指标与 CRP、HCY 相关性分析: 以 HCY 为应变量, CRP、病程、BMI、WC、FPG、HbA1c、UA、TC、TG、HDL-C、LDH-C 为自变量行 Spearman 秩相关分析。 r 分别为 0.19、-0.062、-0.203、-0.114、0.012、0.062、-0.039、-0.069、-0.096、-0.04、0.003。提示与体重指数呈负相关($r = -0.203, P < 0.05$)。而 CRP 与各指标无明显相关性($P > 0.05$)。

讨 论

近年来随着生活水平的提高及饮食结构的改变, 尿酸水平有明显升高趋势, 在 T2DM 高尿酸患者尿酸血症的发生率为 20.93%^[1], 明显高于非糖尿病 9.53%^[2]。高尿酸血症加重了 T2DM 患者的代谢紊乱, T2DM 也使高尿酸血症患者的代谢紊乱加重, 两者共同促进了动脉粥样硬化及冠心病和高血压病的发生。T2DM 及高尿酸血症其核心为胰岛素抵抗所致的高胰岛素血症。故 T2DM 与高尿酸血症可能互为因果关系。炎症可能是 T2DM 及高尿酸血症的共同危险因素。T2DM 合并高尿酸血症患者主要由于过食肥甘厚味, 损伤脾胃, 健运失职, 聚湿成痰所致; 瘀血主要由于热灼津亏, 气滞血瘀、气虚血瘀、阳虚寒凝、痰湿阻络所致。气阴两虚, 痰瘀阻络, 久病入络导致络病, 从而产生络气郁滞、络脉瘀阻、络脉拙急、路脉瘀塞、络脉瘀结、络虚失荣等主要病理变化, 而导致糖尿病多种慢性并发症的发生^[3]。痰浊瘀血互结与络脉壁形成固定不移, 瘀血内生, 致痰有形可征的络脉癥瘕, 导致管壁增厚, 管腔狭窄。络脉闭阻, 临床变证丛生。高尿酸血症与脂代谢紊乱、肥胖有相关性, 肥胖与血尿酸相关的机制可能与内脏脂肪含量有关, 利用 BMI、WHR 等对肥胖分组并了解脂肪分布, 对与血脂相关的高尿酸血症危险性的预测有积极意义^[4]。

消渴病的发病过程的新变化: 痰、浊、膏、脂、相互转变, 入于血脉, 变为痰瘀、浊瘀; 痰浊、痰瘀均可化热^[5], 形成痰热或浊热。痰热浊热在血。与血液搏结形成痰浊瘀滞。如果瘀阻在血脉则形成大血管病变; 瘀阻在络脉, 则形成微血管病变^[6]。研究表明, 2 型糖尿病及高尿酸血症可能是细胞因子介导的炎症反应, 炎症可能是两者发病的共同机制。在炎症因子的作用下, 血管内皮损伤, 内皮功能紊乱, 通透性降低, 炎症促发氧化应激及至脂肪组织分泌过量的炎症因子和游离脂肪酸, 干扰胰岛素信号转导, 导致 β 细胞凋亡。炎症在其发病机制起媒介作用, 抗炎症治疗

对降低尿酸水平、干预肥胖、降低三酰甘油、控制血压等的治疗有意义。

本研究显示, CRP、HCY 总体均数水平均超出正常范围, 提示本病的发生发展与血糖, 血脂, CRP, HCY 升高可能有关。

CRP 是一种急性时相反应蛋白, 是低水平炎症的敏感标志物, 越来越多的证据表明炎症反应参与了动脉硬化的形成, CRP 成为了 T2DM 人血管病变研究的热点。CRP 的变化与 2 型糖尿病发病机制“炎症学说”的理论相符, 该学说认为 DM 是一种自然免疫和低度炎症性疾病。炎症在 2 型糖尿病的发病机制中起媒介作用。证据表明, CRP 是 2 型 DM 发病的最强的预测因子。结果显示 CRP 升高者 DM 发病增加 2.3 倍^[7]。本研究显示, CRP 与各证型间无显著性差异, 与相关研究一致。郑峰等冠心病稳定期患者中医辨证与 hs-CRP 相关性研究中各证候之间, 复合证型之间 hs-CRP 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)^[8]。王文锐等 2 型糖尿病下肢血管病变中医证候积分与炎症标志物相关性分析中 3 组间 CRP 差异无统计学意义($P > 0.05$), 中医证候积分的轻重与 CRP 水平高低无关^[9]。成杰辉等糖尿病并发急性脑梗死的中医证候与血液指标的相关性研究显示本病的证候分型与血液指标无显著性相关($P > 0.05$)^[10]。由于多种炎症因子共同参加了动脉硬化的发病过程, 并且不同因子之间可能相互影响, 形成了一个复杂的网络系统, 独立或协同发挥作用, 这可能为临床上痰瘀互阻等多种证型的出现和不同证候之间的转化提供了一定的物质基础^[11]。

胰岛素抵抗是代谢综合征多重紊乱发生的中心环节, 被称为“共同土壤”。澳大利亚的 Callistl 等研究了肥胖的受试者胰岛素抵抗与 HCY 的关系, 发现血浆 HCV 显著与 BMI、脂肪含量、胰岛素水平正相关, 多元回归分析发现胰岛素抵抗是影响 Hcy 的主要因素^[12]。HCV 是体内蛋氨酸的代谢产物, 血浆 HCV 升高能造成内皮损伤及功能异常, 能刺激血管平滑肌细胞增生, 破坏机体凝血和纤溶功能, 对脂代谢产生影响并进而导致动脉粥样硬化。祖国医学认为多痰少气是肥胖的病理特征, 痰浊或膏浊是导致肥胖的病理基础。脾胃是痰浊与膏浊产生的源头, 饮食肥甘是产生痰浊的直接原因, 其中饮食肥甘而致中满, 痰湿雍滞是肥胖的基本病因; 而痰浊又是肥胖者既病之后的主要症候特征。日久痰瘀互结成为本病的病理基础。痰与瘀都是机体、脏腑、气血功能失调

所产生的病理产物,而 HCY 也是由于机体代谢异常而产生的中间产物,其生成机制是相同的,所以可以推断凡是存在痰浊、血瘀病机的情况下均可能存在 HCY 的变化,故可以认为 HCY 水平是体内痰浊、血瘀存在的一个客观指标^[13]。项志兵等研究不同证型的冠心病病人 HCY 水平差异,心血瘀阻,痰阻血脉两组 HCY 水平均高于心肾阴虚,气阴两虚两组($P < 0.05$),而心血瘀阻与痰阻血脉组差异无显著性($P > 0.05$)^[14]。张春霞等 2 型糖尿病并发脑梗死与 HCY 关系的研究中无血管并发症的糖尿病患者血清 HCY 水平与正常对照组无明显差异,提示高 HCY 血症参与了糖尿病脑血管并发症的发生发展过程。故血浆中 HCY 水平可以评估糖尿病病人并发慢性病并发症危险性 & 评估其预后^[15]。

本研究的重点是它的中医证型与化验指标的关系,期望从中找出某项指标与某一证型的本质联系和内在规律。本研究发现中医辨证分型 4 组间 CRP, HCY 差异无统计学意义($P > 0.05$),进一步行 Spearman 秩相关分析,HCY 与体重指数呈负相关($r = -0.203, P < 0.05$)而 CRP 与各指标无明显相关性($P > 0.05$)。经过统计学分析,发现糖尿病合并高尿酸血症患者的空腹血糖、糖化血红蛋白、尿酸、血脂等指标与证型无显著性相关,提示上述指标可能不是影响本病证型的主要因素。由于 CRP、HCY 总体均数水平均超出正常范围,或许我们可以推断痰瘀互结的微观实质可能与 CRP、HCY 等炎症因子之间存在某种内在联系。因此,炎症反应与多种中医证候的发生具有一定的相关性。由此推测,该指标有可能作为中医临床辨证论治的客观依据,对于临床治疗具有指导意义。鉴于本研究为临床观察性研究,可纳入统计的化验指标不多或不全,且样本数量不大,考虑可能是造成研究结论无显著性相关的原因之一,因此,在以

后的研究中应争取能够涵盖其他证型,加大样本量,同时尽量减少干扰因素,将是今后研究的方向。

参考文献

- 1 钱远宇,孟庆义,杨晓秋.老年 2 型糖尿病合并高尿酸与心室重构的关系[J].天津医药,2007,35(4):288-289
- 2 陈文玉,孙杜菊,张勇,等.糖尿病患者与健康体检者血脂及尿酸水平比较[J].中国临床康复,2004,8(27):5912-5913
- 3 高彦彬,赵慧玲.从络病学说论治糖尿病慢性并发症[J].世界中医药,2007,2(6):357-359
- 4 苗蕾,姚华,徐菲莉,等.脂代谢相关指标和肥胖与血尿酸关系[J].中国公共卫生,2008,24(5):589-591
- 5 刘喜明.试论消渴病临床面貌与概念的变化[J].世界中西医结合杂志,2007,2(4):187
- 6 刘喜明,吴欣芳,全小林.再论消渴病概念与临床面貌的变化[J].世界中西医结合杂志,2008,3(4):189-191
- 7 李秀钧,郭云红.糖尿病是一种炎症性疾病[J].中华内分泌代谢杂志,2003,19(4):251-253
- 8 郑峰,曲丹,陈可冀,等.冠心病稳定期患者中医辨证与 hs-CRP 相关性研究[J].中国中西医结合杂志,2009,29(6):485
- 9 王文锐,陈晓雯.2 型糖尿病下肢血管病变中医症候积分与炎症标记物相关性[J].中华中医药学刊,2009,27(8):1681
- 10 成杰辉,刘志龙.糖尿病并发急性脑梗死的中医症候与血液指标的相关性研究[J].陕西中医,2009,30(6):660
- 11 葛岚程,程晓晔,胡业彬.益气活血解毒汤对试验性动脉粥样硬化家兔炎症因子和血脂的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(5):306-308
- 12 CallistlS, SudK, ManggeH, et al. Isulin isindependent correlate of plasm a hamocysteine levels childen adolescents [J]. Diabetes Care, 2000,23:1348-1352
- 13 杨国庆,陆菊明,潘长玉.血浆同型半胱氨酸血症浓度与 2 型糖尿病视网膜病变的关系[J].中华内科杂志,2002,41(1):34-38
- 14 项志兵,等.冠心病的中医辨证分型与 HCY 的相关性研究[J].中医杂志,2004,45(10):742
- 15 张春霞,等.2 型糖尿病并发脑梗塞与 HCY 关系的研究[J].临床内科杂志,2008,25(3):173

(收稿:2009-10-13)

(修回:2009-12-17)

姜研究指出人对“甲流”免疫力超出预想

美国的一项最新研究显示,人体对甲型 H1N1 流感病毒的免疫力超出预想,所以人们不必对这种病毒感到恐慌。美国拉霍亚变态反应与免疫学研究所的研究人员在本周出版的美国《国家科学院学报》上报告说,对人体免疫系统来讲,甲型 H1N1 流感病毒并非完全陌生,这就是该流感病毒并未严重致命的重要原因。

研究人员调查了美国国家卫生研究院的一个大型流感数据库,发现此前人体免疫细胞曾接触过其他感冒病毒,因此人体免疫细胞——T 细胞会减轻甲型 H1N1 流感病毒感染的危害程度。负责这项研究的比约恩·彼得斯指出,此前科研人员曾以为,甲型 H1N1 流感病毒是一种全新病毒,人类对其没有免疫力,但实际情况并非如此。研究人员也发现,在血样中检测带有试验标志物的甲型 H1N1 流感病毒时,只有约 17% 的这种病毒能被人体免疫细胞——B 细胞识别出来。因此,研究人员建议人们还是要通过接种疫苗来抵抗该病毒。