

## 血清总胆红素、糖化白蛋白、糖化血红蛋白与糖尿病血管并发症的关系

左红, 王述进, 冯佳, 刘旭峰, 杨华

(西安市第九医院, 陕西省西安市 710054)

[关键词] 糖尿病; 血管并发症; 糖化白蛋白; 糖化血红蛋白; 总胆红素

[摘要] **目的** 探讨血清总胆红素(TBIL)、糖化白蛋白(GA)、糖化血红蛋白(HbA1c)与糖尿病血管并发症的关系。**方法** 选取糖尿病患者176例,根据是否有血管并发症分为血管病变组和无血管病变组。测定两组TBIL、GA、HbA1c等生物化学指标。采用Logistic二元回归分析糖尿病患者血管并发症的影响因素。**结果** 最终纳入血管病变组的有120例,纳入无血管病变组的有56例。两组性别、年龄、体质指数(BMI)比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与无血管病变组比较,血管病变组患者的病程更长,总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、TBIL数值更低,GA、HbA1c、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL)数值更高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );进一步二元Logistic回归分析结果显示,HbA1c水平高、TBIL水平低和病程长是糖尿病血管并发症的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 临床应积极关注糖尿病患者的HbA1c和TBIL水平,注意血管病变的筛查并积极干预,避免严重并发症的发生。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The relationship between serum total bilirubin, glycosylated albumin, glycosylated hemoglobin and diabetic vascular complications

ZUO Hong, WANG Shujin, FENG Jia, LIU Xufeng, YANG Hua

(Xi'an Ninth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710054, China)

[KEY WORDS] diabetes mellitus; vascular complications; glycosylated albumin; glycosylated hemoglobin; total bilirubin

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum total bilirubin (TBIL), glycosylated albumin (GA), hemoglobin A1c (HbA1c) and diabetic vascular complications. **Methods** 176 diabetic patients hospitalized in our hospital from August 2017 to May 2018 were divided into vascular disease group and non-vascular disease group according to whether there were vascular complications. Biochemical indexes such as TBIL, GA and HbA1c were measured. Logistic binary regression was used to analyze the influencing factors of vascular complications in patients with diabetes mellitus. **Results** 120 cases were eventually included in vascular disease group and 56 cases in the non-vascular disease group. There was no significant difference in gender, age and body mass index (BMI) between the two groups ( $P > 0.05$ ). Compared with non-vascular disease group, vascular disease group had longer course of disease, lower values of total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL) and TBIL, higher values of GA, HbA1c, triglyceride (TG) and low density lipoprotein cholesterol (LDL), the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Further binary logistic regression analysis showed that high HbA1c level, low TBIL level and long course of disease were independent risk factors for diabetic vascular complications ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The screening of vascular diseases and active intervention should be paid to avoid the occurrence of serious complications.

糖尿病是一种慢性疾病,以血糖增高为特征,近年来该病的发生率逐渐上升,为此带来了各种并发症,其中糖尿病大血管、微血管病变占很大部分,

大血管病变主要累及主动脉、冠状动脉等大血管,例如冠心病、糖尿病周围血管病变。微血管病变累及肾脏、视网膜等,例如糖尿病肾病。糖尿病血管

[收稿日期] 2019-01-05

[修回日期] 2019-04-06

[作者简介] 左红,硕士,副主任医师,研究方向为糖尿病及其慢性并发症发生机制,E-mail为1928816627@qq.com。

并发症致死率较高,严重危害人们的健康<sup>[1-2]</sup>。糖化白蛋白(glycated albumin, GA)和糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平均与血糖浓度呈正比,而血清GA水平更具有敏感性。相关研究显示HbA1c可预测血管并发症,而GA是冠状动脉显著狭窄的危险因素<sup>[3-4]</sup>。胆红素能够清除过氧化氢自由基,有研究探讨了其对糖尿病、心血管的保护作用<sup>[5]</sup>。本文主要对住院糖尿病患者进行生物化学指标测定,旨在探讨血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、GA和HbA1c与糖尿病血管并发症的关系。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

选取我院2017年8月至2018年5月住院的糖尿病患者176例,男性100例,女性76例,年龄60~78岁,平均(66.31±7.52)岁。糖尿病诊断根据1999年WHO定义。所有患者根据是否有血管并发症分为血管病变组和无血管病变组。血管并发症判断标准:于颈内、颈外动脉分叉下1 cm的区域,记录双侧颈总动脉和颈内动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT),取颈动脉IMT均值。以1 mm为分界值,IMT值超过1 mm判定为颈动脉内膜增厚,内膜局限性突出管腔超过1.3 mm判定为颈动脉硬化斑块。纳入标准:①诊断为糖尿病患者;②尿微量白蛋白检测结果为糖尿病肾脏疾病或眼底检查结果为糖尿病视网膜病变;③有心脑血管病史或冠状动脉CT提示心脑血管并发症者。排除标准:①合并糖尿病急性并发症者;②原发性肾脏疾病患者;③肝脏、胆囊梗阻疾病者;④原发心脑血管病变患者;⑤伴有血液系统疾病、恶性肿瘤者。

### 1.2 方法

详细记录研究对象的病史,包括性别、年龄、糖尿病病程、身高、体质量,计算体质指数(body mass index, BMI)。患者治疗期间应用药物包括地特胰岛素(诺和平,国药准字J20090100,睡前8 U;诺和锐,国药准字J20100124,早、中、晚各6 U)。所有患者禁食12 h,次日晨空腹静脉采血。采用高效液相色谱法(全自动HbA1c分析仪Vareant II,美国伯乐公司)测定HbA1c。采用Modular E170(德国罗氏诊断有限公司)生物化学分析仪测定TBIL、甘油三酯(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high

density lipoprotein cholesterol, HDLC)水平。采用酮化氨基酸氧化酶法(迈瑞医疗BS-200全自动生物化学分析仪)测定GA。

### 1.3 统计学分析

研究所得数据均采用SPSS 22.0统计软件分析。其中,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示,采用独立样本 $t$ 检验;计数资料采用例(%)的形式表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。进行单因素分析后,针对有显著差异的因素采用二元Logistic回归进行多因素分析, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料和实验室指标比较

本次研究结果中,最终纳入血管病变组的有120例,纳入无血管病变组的有56例。两组性别、年龄、BMI比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与无血管病变组比较,血管病变组患者的病程更长,TC、HDLC、TBIL数值更低,GA、HbA1c、TG和LDLC数值更高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ;表1)。

表1. 两组临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data between two groups

临床资料	血管病变组 ( $n=120$ )	无血管病变组 ( $n=56$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
男/女(例)	70/50	30/26	0.353	0.552
年龄(岁)	65.43±7.72	64.23±4.51	1.079	0.282
病程(年)	10.01±3.24	7.63±2.31	4.939	<0.001
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	24.54±5.60	24.34±2.58	0.255	0.799
TC( $\text{mmol}/\text{L}$ )	5.22±0.71	9.23±0.65	35.828	<0.001
TG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	2.05±0.61	1.81±0.62	2.419	0.017
HDLC( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.20±0.32	1.35±0.24	3.12	0.002
LDLC( $\text{mmol}/\text{L}$ )	3.54±0.68	3.02±0.56	4.986	<0.001
TBIL( $\text{mol}/\text{L}$ )	11.93±1.70	15.66±2.21	12.284	<0.001
GA( $\text{mmol}/\text{L}$ )	23.43±9.26	15.89±8.63	5.139	<0.001
HbA1c(%)	10.11±2.42	6.31±1.19	11.127	<0.001

### 2.2 二元Logistic回归分析糖尿病血管并发症的影响因素

以有无血管并发症(1=有血管并发症,2=无血管并发症)为因变量,以筛选出的病程、TC、TG、HDLC、LDLC、TBIL、GA、HbA1c作为自变量(均为连续性变量),二元Logistic回归分析结果显示,HbA1c水平高、TBIL水平低和病程长是糖尿病血管并发症的独立危险因素( $P<0.05$ ),而TC、HDLC、LDLC、GA不是

糖尿病血管并发症的独立影响因素( $P>0.05$ ;表2)。

表 2. 二元 Logistic 回归分析糖尿病血管并发症的影响因素

Table 2. Bivariate Logistic regression analysis of influencing factors of diabetic vascular complications

变量	B	S. E.	Wald	自由度	显著性	Exp(B)	95% CI 用于 Exp(B)	
							下限	上限
截距	-27.454	9.146	9.010	1	0.003			
病程	0.651	0.284	5.251	1	0.022	1.918	1.099	3.347
TBIL	-0.494	0.229	4.657	1	0.031	0.610	0.390	0.956
HbA1c	3.526	0.970	13.213	1	<0.001	33.971	5.076	227.339

### 3 讨论

随着人们生活水平的提高,我国糖尿病的发病率逐年增加,而且呈现出低龄化的态势,其引起的各种并发症会影响到人体多个器官及系统,严重威胁人类身体健康<sup>[6-7]</sup>。特别是合并血管病变带来的冠心病、心肌梗死等是造成死亡的主要原因。GA 和 HbA1c 是糖尿病患者监控血糖浓度的重要指标<sup>[8]</sup>。HbA1c 结构稳定,其可以保持 120 天左右,不受运动或食物影响,检测该指标能够反映糖尿病患者过去 8~12 周内血糖控制情况<sup>[8-10]</sup>。本研究结果显示,血管病变组患者的 HbA1c 水平明显高于无血管病变组,差异具有统计学意义,HbA1c 水平高是糖尿病血管并发症的独立危险因素。国外学者也得到了类似的结论,认为 HbA1c 可以作为血管并发症预测的重要指标<sup>[11-12]</sup>。但本研究样本量有限,进一步阐明 HbA1c 与糖尿病血管并发症的关系还需大样本、多中心的分析。

GA 的反映周期比 HbA1c 相对较短,其治疗效果上的优势更加明显。相关研究显示,胰岛素注射后,GA 的结果依旧可以在血糖得到很快控制后保持数周,但是 HbA1c 会逐渐降低<sup>[13]</sup>。而且患者存在血红蛋白代谢异常时,例如糖尿病肾病透析患者、妊娠期妇女等,不会影响 GA 波动,以此能够真实反映受试者的血糖水平。本研究结果显示,血管病变组患者的 GA 水平明显低于无血管病变组,但 GA 也不是糖尿病血管并发症的独立影响因素。

20 世纪 80 年代胆红素被首次发现,研究证实其能够清除过氧化氢自由基,具有抗氧化剂功能<sup>[14]</sup>。近年来,胆红素与糖尿病血管并发症的关系受到了关注。相关研究表明,胆红素是糖尿病肾病的保护因素<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,血管病变组患者的 TBIL 水平明显低于无血管病变组,差异具有统计

学意义,提示 TBIL 在糖尿病监测方面有重要作用。关于糖尿病血管并发症的机制至今尚未明确,现阶段认可的主要机制有:蛋白激酶 C、多元醇旁路、糖基化终产物、反应性氧化产物增加、血管舒张功能减弱造成血管内皮损伤及血管病变等<sup>[16-17]</sup>。而血清胆红素可以降低机体氧化应激,保护细胞避免被脂质过氧化损伤。本研究结果显示,TBIL 和病程是糖尿病血管并发症的影响因素( $P<0.05$ ),其中 TBIL 是保护因素,病程是危险因素。说明 TBIL 可能成为区别糖尿病患者是否合并血管并发症的指标。相关学者也得到了类似的结论,商书霞等人<sup>[18]</sup>以 340 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,分析了血清胆红素水平在糖尿病增殖期视网膜病变发生的意义,结果显示糖尿病增殖期视网膜病变组的血清 TBIL 水平低于糖尿病非增殖期视网膜病变组,TBIL 是 2 型糖尿病增殖期视网膜病变的保护性因素。

综上所述,HbA1c 水平高、TBIL 水平低和病程长是糖尿病血管并发症的独立危险因素。临床应积极关注糖尿病患者的 HbA1c 和 TBIL 水平,注意血管病变的筛查并积极干预,避免严重并发症的发生。

#### [参考文献]

- [1] 汤运梁,徐积兄. 糖基化终末产物与糖尿病慢性并发症研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(4): 1012-1015.
- [2] 苏健,向全永,吕淑荣,等. 成年人体质指数、腰围与高血压、糖尿病和血脂异常的关系[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(7): 696-700.
- [3] 武昌,陈斌. 糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变患者血清 RBP4、HbA1C 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2017, 57(12): 53-55.
- [4] 郑喜胜,刘志远,王松. 冠心病患者糖化血清白蛋白的表达及其相关性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(19): 5459-5461.
- [5] 杨天贵,付鹏,许长禄,等. 血清总胆红素水平与冠状

- 动脉介入围手术期心血管事件的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(3): 281-284.
- [6] 田浩明, 李舍予. 长期血糖控制与糖尿病慢性血管并发症: 循证治疗三十年[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 8(11): 641-644.
- [7] 李玲, 杨家悦, 祝祥云, 等. 血清胰腺再生蛋白水平预测2型糖尿病及其慢性并发症发生的价值[J]. 中国全科医学, 2016, 19(2): 159-163.
- [8] 马晓静, 包玉倩, 周健, 等. 不同糖代谢状态人群糖化血清白蛋白与HbA1c的相关性分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(6): 452-455.
- [9] 王毅方, 黄辉, 彭贵成, 等. 空腹血糖、糖负荷后2h血糖和HbA1c对糖尿病的诊断价值[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 443-446.
- [10] 范玲, 钟慧琴, 常向云, 等. 社区2型糖尿病患者糖化血红蛋白达标率及影响因素分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(21): 2967-2970.
- [11] Aso Y, Inukai T, Tayama K, et al. Serum concentrations of advanced glycation endproducts are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes[J]. Acta Diabetol, 2000, 37(2): 87.
- [12] Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus[J]. Ann Intern Med, 2004, 141(6): 421-431.
- [13] Rendell M, Paulsen R, Eastberg S, et al. Clinical use and time relationship of changes in affinity measurement of glycosylated albumin and glycosylated hemoglobin[J]. Am J Med Sci, 1986, 292(1): 11-14.
- [14] 姚海木, 沈德良, 赵晓燕, 等. 血清总胆红素对心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗后的预后价值研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(4): 408-412.
- [15] 高爱滨, 魏兆丽. 老年2型糖尿病肾病患者血清胆红素、胱抑素C水平变化及意义[J]. 山东医药, 2017, 57(14): 63-65.
- [16] 冯丽帅, 马旭, 王建波. 严重的糖尿病血管病变的发生机制及其动物模型制作进展[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(3): 327-331.
- [17] 黄子芮, 潘黎明, 李俊明. 内质网应激在糖尿病心血管并发症发生中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(30): 102-104.
- [18] 商书霞, 刘晓耕, 吕飞, 等. 2型糖尿病增殖期视网膜病变患者血清胆红素、镁离子水平变化及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(46): 24-26.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第742页)

- [14] 赖全魁, 陶瑞林, 赵雨佳, 等. 中药薤白抗癌防癌作用研究概述[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(24): 4811-4816.
- [15] 李艳敏, 范颖, 刘焯, 等. 基于黄酮有效组分探讨黄芩、葛根分煎与合煎对糖尿病大鼠降糖降脂作用的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(7): 1644-1646.
- [16] 高莹, 杨积武. 栝蒌薤白半夏汤合丹参饮对痰浊血瘀型冠心病患者血脂及血小板功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 405(2): 307-308.
- [17] 王燕萍, 彭丹虹, 刘晓琪, 等. 瓜蒌薤白半夏汤治疗胸痹的Meta分析[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(10): 2051-2056.
- [18] 尚艳文, 唐红, 韦馨, 等. 抗ICAM-1液态氟碳微球靶向结合损伤心肌细胞的体内外实验及其抗炎作用研究[J]. 西部医学, 2013, 25(4): 487-492.
- [19] Wang Q, Zhu J, Wang L, et al. GW26-e1336 myocardial protection by miR-126 against ischemia/reperfusion injury through suppression of GSK-3 $\beta$ [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(16): C40-C40.
- [20] Yu X, Deng L, Wang D, et al. Mechanism of TNF- $\alpha$  autocrine effects in hypoxic cardiomyocytes: initiated by hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , presented by exosomes[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 53(6): 848-857.
- [21] 褚田明, 刘萍, 章怡祎, 等. 冠心病对气虚痰瘀证动脉粥样硬化大鼠炎症相关因子的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(3): 50-52.
- [22] 覃红, 程体娟, 杨军英, 等. 冠心康对大鼠实验性心肌缺血的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(6): 378-380.
- [23] 蒋文波, 金玉, 季海刚, 等. 中西医结合对不同心肌梗死溶栓危险评分组不稳定型心绞痛患者血瘀证积分的干预作用[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 1983-1987.
- [24] Lin HL, Liu TY, Wu CW, et al. 2-Methoxyestradiol-induced caspase-3 activation and apoptosis occurs through G(2)/M arrest dependent and independent pathways in gastric carcinoma cells[J]. Cancer, 2015, 92(3): 500-509.
- [25] Choudhary GS, Al-Harbi S, Almasan A. Caspase-3 activation is a critical determinant of genotoxic stress-induced apoptosis[J]. Methods Mol Biol, 2015, 1219: 1-9.
- [26] Sharifi S, Barar J, Hejazi MS, et al. Doxorubicin changes Bax/Bcl-xl Ratio, Caspase-8 and 9 in breast cancer cells[J]. Adv Pharm Bull, 2015, 5(3): 351-359.
- [27] 梁燕, 邱少波, 刘萍. 冠心康对缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞形态结构和Caspase-3活性的影响[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(2): 68-71.
- [28] 邱少波, 梁燕, 刘萍. 中药复方冠心康对大鼠缺血再灌注损伤心肌细胞Bcl-2/Bax表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(10): 1216-1218.
- (此文编辑 许雪梅)