

· 临床检验研究论著 ·

2 型糖尿病患者糖化血红蛋白和 C 肽水平与肝功能异常关系分析

江志兰, 邓爱红, 黄泽棋, 何彩云, 沈永坚

(广东省佛山市第二人民医院 528000)

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病患者血糖控制与肝功能异常的相关性。方法 选择该院内分泌科门诊和住院已经确诊的 2 型糖尿病患者 156 例,检测其糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、空腹 C 肽(FCP)、餐后 2 h C 肽(2 hCP)和肝功能,并对检测结果进行比较及统计学处理,对伴肝功能损害情况进行分析。结果 2 型糖尿病患者肝损害发生率 37.82%;B 组(HbA1c>9%)患者的血糖水平、肝功能异常率显著高于 A 组(HbA1c≤9%), $P<0.01$;而 B 组(HbA1c>9%)C 肽水平明显低于 A 组(HbA1c≤9%)。结论 HbA1c 可反映糖尿病控制好坏与否,较好地控制血糖是改善 2 型糖尿病患者肝损害的主要措施。

关键词:糖尿病,2 型; 糖化血红蛋白; C 肽

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.14.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)14-1692-02

Relationship between levels of glycosylated hemoglobin and C-peptide and abnormal liver function in patients with type 2 diabetes

Jiang Zhilan, Deng Aihong, Huang Zeqi, He Caiyun, Shen Yongjian

(The Second People's Hospital of Foshan City, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: Objective To evaluate the correlation between glycemic control and abnormal liver function in type 2 diabetic patients. **Methods** 156 cases of patient with definite diagnosis of type 2 diabetes from outpatient and inpatient of Department of Endocrinology were enrolled and detected for glycosylated hemoglobin test(HbA1c), fasting blood glucose(FPG), 2 h postprandial blood glucose(2 hPG), fasting C-peptide(FCP), 2 h postprandial C-peptide(2 hCP) and liver function. The results and the associated liver damage were compared and statistical analyzed. **Results** The incidence of liver damage in patients with type 2 diabetes was 37.82%. Blood glucose level and liver function abnormalities in B group(HbA1c>9%) were significantly higher than A group(HbA1c≤9%), $P<0.01$. C-peptide level in B group(HbA1c>9%) was significantly lower than that in A group(HbA1c≤9%). **Conclusion** HbA1c might reflect the diabetes control level. Better glycemic control could be the main measure to improve liver damage in patients with type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus, type 2; glycosylated hemoglobin; C-peptide

糖尿病是由多种原因引起以慢性高血糖为特征的代谢紊乱^[1]。1997 年以来,以美国糖尿病协会为代表的国际专家委员会提出了以病因为依据的糖尿病的新的诊断方法,将糖尿病分为 4 型:1 型糖尿病,2 型糖尿病,其他特异型糖尿病及妊娠糖尿病。其中以 2 型糖尿病为主约占 95%^[2]。糖尿病患者常伴有多种并发症,造成组织和器官的损伤。了解 2 型糖尿病患者不同水平 HbA1c 与 C 肽变化的关系,探讨 2 型糖尿病患者血糖控制与肝功能异常的情况,对 2 型糖尿病并发症的诊断和治疗监测具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 156 例糖尿病患者为本院 2011 年 1~8 月内分泌科门诊和住院患者,按 WHO 的诊断标准已经确诊的 2 型糖尿病患者。其中男性 81 例,女性 75 例;年龄 22~86 岁,平均年龄 60.8 岁。以 HbA1c 测量值 9% 为界限将患者分为 A 组(HbA1c≤9% 79 例)及 B 组(HbA1c>9% 77 例)。糖尿病相关性肝功能损害的诊断标准为肝功能至少有以下 1 项或 1 项以上异常:总胆红素(TB)>24 μmol/L;丙氨酸氨基转移酶(ALT)>40 U/L;门冬氨酸氨基转移酶(AST)>40 U/L;γ-谷氨酰转移酶(γ-GT)>74 U/L;总蛋白(TP)<64 g/L。排除其他如病毒性肝炎、酒精性肝炎、胆囊炎、胆囊结石、肝癌、药物等

原因引起的肝功能异常者;排除有其他内分泌疾病。

1.2 仪器与试剂 HbA1c 采用高效液相层析法测定,仪器采用 ARKRAY 糖化血红蛋白分析仪,血糖采用葡萄糖氧化酶法,ALT、AST、γ-GT 采用速率法;TP 采用双缩脲法, TB 采用钒酸酸化法。仪器为 OLYMPUS AU5400 全自动生化分析仪,C 肽水平的测定采用时间分辨免疫荧光分析法,时间分辨检测仪 Anytest2000 及配套试剂由上海新波生物技术有限公司提供。所有操作步骤严格按说明书进行,每项实验均采用低、高两种定值血清随标本做室内质控。

1.3 方法 所有患者空腹至少 8 h,早晨抽取空腹及早餐后 2 h 静脉血。血糖测定抽静脉血于干燥真空试管中,分离血清后 2 h 内检测完;HbA1c 测定抽静脉血于 EDTA-K₂ 抗凝管中混匀,全血离心取血细胞层测定,当日上午完成检测。C 肽、肝功能等指标检测抽静脉血,待血液凝固后及时分离血清,当日完成检测。

1.4 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,显著性检验采用 t 检验。

2 结果

2.1 HbA1c 与血糖关系 以 HbA1c 测量值 9% 为界限分为两组,对两组血糖、C 肽检测结果进行比较,见表 1。从表 1 可

以看出 B 组,其 FPG 及 2 hPG 的检测结果均明显高于 A 组 ($P < 0.01$),而 C 肽水平均明显低于 A 组。

表 1 两组患者血糖和 C 肽水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG (mmol)	2 hPG (mmol)	FCP (mg/mL)	2 hCP (mg/mL)
A 组	79	6.83±2.12	14.78±4.77	1.95±1.03	6.81±4.29
B 组	77	10.54±4.01*	22.94±4.69*	1.19±0.796*	3.04±1.98*

*: $P < 0.01$,与 A 组比较。

2.2 糖尿病相关性肝功能异常的检出情况 156 例患者中检出肝功能异常者 59 例,占 37.82% (59/156),其中胆红素升高 7 例,占 11.86% (7/59),均为轻度升高;总蛋白下降 16 例,占

27.11% (16/59),均为轻度下降;肝酶异常 42 例,占 71.18% (42/59),有 5 例患者 3 项肝酶均升高,其余的均为 1 项或 2 项肝酶升高。HbA1c > 9% 组肝酶类异常升高水平大于 HbA1c ≤ 9% 组。详见表 2、3。

表 2 59 例糖尿病合并肝功能异常项目结果

项目	异常率[n(%)]	测定值($\bar{x} \pm s$)
ALT(U/L)	27(45.76)	62.87±26.46
AST(U/L)	17(28.81)	53.67±15.54
γ-GT(U/L)	19(32.32)	132.76±105.56
TB(μmol/L)	7(11.86)	29.70±3.75
TP(g/L)	16(27.11)	58.51±3.75

表 3 糖化血红蛋白与肝功能异常检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	γ-GT(U/L)	TB(μmol/L)	TP(g/L)
A 组	26	55.76±10.20	47.02±7.94	119.36±45.42	29.37±5.36	58.33±4.16
B 组	33	67.76±32.89	59.78±18.54	151.18±158.23	29.94±3.43	58.59±3.76

3 讨论

本文通过对 156 例 2 型糖尿病患者 FPG、2 hPG、FCP、2 hCP 和 HbA1c 的检测结果作相关性分析,说明 2 型糖尿病患者血糖、C 肽、HbA1c 之间存在着相关关系。B 组,其 FPG 及 2 hPG 水平均明显高于 A 组,而 C 肽水平均明显低于 A 组,统计显示两者之间差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。长期以来,评价糖尿病长期控制水平一直是个困难问题,FPG、2 hPG、FCP、2 hCP 和 HbA1c 水平分别反映糖尿病患者不同时间点及时间内的血糖水平。FPG、2 hPG 测定作为糖尿病患者血糖水平的监测指标,能够直接反映患者某个时间的血糖水平,但血糖测定特别是单次测定受影响因素较多,造成测定结果波动。一次血糖的测定不能说明前一段较长时间病情的全貌,对病情波动较大及注射胰岛素的患者尤其如此。HbA1c 是红细胞内血红蛋白与血糖结合的产物,人体内 HbA1c 的比例取决于血糖浓度、血糖与血红蛋白的接触时间和红细胞存活时间。HbA1c 水平不受抽血时间、运动或饮食的影响,也不受当日是否使用胰岛素的影响,个体变异率低^[3]。HbA1c 反映的是检测前 1~3 个月平均血糖水平,它是血液中葡萄糖水平的一个中长期指标。30 d 内血糖水平影响 HbA1c 达 50%,90~120 d 只影响 10%。2002 年美国糖尿病协会(ADA)已将其作为糖尿病控制的金标准^[4]。HbA1c 与血中葡萄糖的含量高低呈正比。但本文有 7 例糖尿病患者 FPG、2 hPG 正常,而 HbA1c 仍高于正常水平。可能是由于患者住院治疗,服用药物血糖已得到控制,而 HbA1c 能较长时间保持稳定,原本较高的 HbA1c 未能迅速改变,于是会出现血糖正常而 HbA1c 高的现象。另有 11 例 FPG 或 2 hPG 测定值高,而 HbA1c < 6.1,可能是血糖的升高受体内瞬时状态影响较大或受其他升高血糖因素的影响。因此,HbA1c 不能反映近期血糖水平,不是诊断的敏感指标。

INS、CP 均由胰岛 B 细胞合成并分泌进入血液循环,参与人体糖的代谢,其中 CP 的浓度不受体内外源性胰岛素、胰岛素源、胰岛素抗体等的影响,其测定值更能准确地反映胰岛 B 细胞功能^[5]。CP 的测定可以反映胰岛素分泌的强度,当血糖

浓度较高时,CP 浓度随血糖浓度升高而升高,即人体所形成的 HbA1c 含量也会相对升高,血糖与 CP 水平呈显著性正相关,HbA1c 含量与 CP 含量呈正比^[6]。但本文统计结果表明,HbA1c > 9% 组其 FCP 分泌量和餐后 2 hCP 分泌量显著低于 HbA1c ≤ 9% 组,提示 HbA1c 水平与 CP 水平之间存在负相关关系,反映胰岛 B 细胞分泌功能的 CP 释放类型在老年 2 型糖尿病中也表现出多样性,有升高,有正常,也有降低者^[7]。2 型糖尿病发生的基本原因是胰岛 B 细胞功能缺陷和胰岛素抵抗,血糖水平的升高程度是 B 细胞功能最直接的反映,随着血糖水平的升高,其胰岛 B 细胞的分泌也随之增多,但血糖升高到一定的程度反而使胰岛 B 细胞功能受损害,胰岛素的分泌减少,此为高糖毒性。病程较长,血糖控制较差的患者其胰岛 B 细胞功能受损程度会随病程进展而加剧。如 FCP 水平很低,进食后无明显变化则说明胰岛 B 细胞分泌功能差,胰岛素缺乏。对于 CP 分泌水平低的患者用胰岛素治疗后能较好地控制血糖指标,消除长期血糖控制不良所致的葡萄糖毒性作用,有助于胰岛 B 细胞功能的恢复^[8-12]。血糖和 CP 的测定只代表即时血糖和 CP 水平,均属短期血糖控制监测的方法,并且血糖随进食和糖代谢的变化而有所变化,不能说明前一段较长时间病情的情况。而 HbA1c 随血糖变化而变化,可以反映出患者在抽血化验前 2~3 个月血糖水平,HbA1c 作为糖尿病监测指标,可以间接反映血糖浓度改变,同时也反映出糖尿病控制好坏与否。

肝脏是糖、蛋白、脂肪代谢的重要场所,是维持血糖稳定的重要器官。本研究结果显示,2 型糖尿病患者肝功能异常发生率为 37.82% (59/156),B 组的肝损伤发生率 42.85% (33/77),明显高于 A 组的肝损伤发生率 32.91% (26/79),B 组酶类异常升高水平高于 A 组。提示糖尿病患者肝功能损害的发生与血糖长期控制不良有密切关系,也提示了糖尿病的严重程度与肝功能损害有密切关系。糖尿病患者毛细血管壁增厚、微循环功能障碍,使氧弥散功能减低,肝组织缺血缺氧引起肝细胞坏死,转氨酶及胆红素释放入血,使血清(下转第 1696 页)

的病毒含量和耐药相关的结论一致。

从两个民族 HBV 天然耐药基因类型分布上看,46 例维吾尔族初次感染 HBV 的患者中检出 1 例天然耐药 HBV 株,该毒株对拉米夫定天然耐药,其耐药基因型为 rtM204I/V;其他 3 个相关位点均未发生突变,该患者只对拉米夫定耐药,使用阿德福韦治疗仍然有效;55 例汉族 HBV 患者中检出的 9 例天然耐药者,对两种一线抗病毒药物均产生耐药的患者有 3 例,其中有 2 例患者为 4 个常见位点都发生突变;对拉米夫定产生耐药者共 4 例,其中 2 个位点都发生突变者有 3 例,其中有 1 例患者的 rt236 位点无任何杂交信号,只有 rt204 位点发生变异者 1 例;对阿德福韦产生耐药者 2 例。其中 1 例为两个位点均突变,1 例只有 rt236 发生突变。这 1 例维吾尔族 HBV 天然耐药变异患者的变异发生在 rt204 位点上,其突变方式是 rtM204I/V,也就是 YMDD 突变为 YIDD 和 YVDD,这种突变方式在国内外 HBV 耐药突变中均较为常见,并且,该患者针对拉米夫定耐药变异的协同位点 rt180 并没有发生变异,在治疗时,使用拉米夫定联合阿德福韦或单用阿德福韦治疗均有效。在检出天然耐药变异的 9 例汉族 HBV 患者中,对拉米夫定和阿德福韦同时产生耐药的患者有 3 例,占检出者的 1/3,并且有 2 例患者是 4 个常见位点均发生了突变,那么,对 3 例患者而言,在治疗上采用拉米夫定或阿德福韦都是无效的,可以考虑使用长效干扰素或是恩替卡韦治疗。由于替比夫定和拉米夫定的耐药位点相同,且 95% 以上对拉米夫定和替比夫定耐药的突变位点都发生在 rtM204V/I 位点上,一小部分患者的耐药突变发生在 rtA181T/V 位点上^[11]。所以,该患者使用替比夫定治疗的效果也不理想。

综上所述,对于使用拉米夫定或阿德福韦,不管是单用还是联合用药,不仅在使用过程中要随时检测 HBV 耐药基因突变情况,在使用这两种药物之前,对其耐药基因检测也是十分必要的。这样,不仅可以提高核苷(酸)对 HBV 的治疗效果,减轻乙型肝炎患者的经济压力,还可以有效地降低 HBV 的耐

药率。

参考文献

- [1] 苏成豪,许龙善.乙型肝炎流行病学研究进展[J].旅行医学科学,2008,14(1):5-7.
- [2] Lok AS,Mc Mahon BJ. Chronic hepatitis B:update of recommendations. AASLD practice guideline[J]. Hepatology,2004,39(3):857-861.
- [3] Van Damme P, Van Herck K. A review of the efficacy immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccines [J]. Expert Rev Vaccines,2004,3(3):249-267.
- [4] 谢南,李金明,熊德琴,等.基因芯片法检测 HBV 多位点变异和基因分型的临床价值[J].热带医学杂志,2010,10(4):437-438.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志,2001,19(1):562.
- [6] 金喜梅,董红军,孙世英,等.新疆一般人群病毒性肝炎血清流行病学调查研究[J].上海预防医学杂志,1995,10(7):445-450.
- [7] Kobayashi S, Ide T, Sata M. Detection of YMDD motif mutations in some lamivudine untreated asymptomatic hepatitis B virus carriers[J]. Hepatology,2001,34(4):574-586.
- [8] 颜鸣鹤,张长,凌乔,等.未经拉米夫定治疗的乙型肝炎病毒 YMDD 变异检测[J].中华肝病杂志,2003,11(7):430-432.
- [9] 张文杰,毛维武,田淑菊,等.乙型肝炎病毒标志物定量检测及肝组织病理学检测应用于慢性乙型肝炎病毒性肝炎患者的临床意义[J].国际检验医学杂志,2011,32(13):1507-1509.
- [10] 何洁静,曾兰兰,杨永泉,等.慢性乙型肝炎患者拉米夫定治疗后出现 YMDD 变异的相关因素分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(13):1434-1435.
- [11] 何超,张朝霞.乙型肝炎病毒耐药基因研究进展[J].现代检验医学杂志,2011,26(3):4-7.

(收稿日期:2012-01-10)

(上接第 1693 页)

ALT、AST 及 TBIL 升高^[9]。糖尿病患者多伴有高血压、高血脂和脂质代谢紊乱,2 型糖尿病患者组织脂肪分解亢进,进入肝脏的游离脂肪酸增多,超出了肝脏的清除能力,脂类在肝脏中堆积,形成脂肪肝,也造成肝功能损害^[10]。2 型糖尿病肝损伤造成的肝功能异常在临床上较为常见,应引起足够的重视。糖尿病肝损伤的临床症状较轻,多不典型,肝功能改变多数为轻度异常,少数明显异常。肝损伤的发生与血糖长期控制不良有密切关系,早期发现并准确监测血糖异常,较好地控制血糖是改善 2 型糖尿病患者肝损伤的主要措施。

参考文献

- [1] 陈淑云,采云.糖尿病患者 HbA1c 与 C 肽关系分析[J].国际检验医学杂志,2010,31(1):81.
- [2] 吴月琴.2 型糖尿病相关性肝损伤生化指标的变化及意义[J].常州实用医学,2010,26(3):179.
- [3] 李岚岚,涂干卿,但加容.糖化血红蛋白对糖尿病的诊断价值分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(12):1326.
- [4] 张萍,苏本利,孙崑,等.糖化血红蛋白与全天不同时间血糖水平的关系[J].中华糖尿病杂志,2005,13(4):275.

- [5] 黄晓莲,王琼康.C 肽胰岛素在糖尿病诊治中的作用[J].中外医学研究,2009,7(10):25.
- [6] 钟志强.糖化血红蛋白与 C 肽关系分析[J].实用医技杂志,2006,13(18):3198.
- [7] 李金生.老年 2 型糖尿病 292 例 C 肽释放反应类型临床分析[J].医学信息:内·外科版,2009,22(11):1001.
- [8] 李进.血清 C 肽浓度对糖尿病患者临床用药的参考意义[J].中国乡村医药,2009,16(9):53.
- [9] 据枫,符茂雄.胰岛素强化治疗对老年隐性自身免疫性糖尿病胰岛 B 细胞功能影响研究[J].实用老年医学,2011,25(5):420-422,426.
- [10] 冯晓云,石勇铨,邹俊杰,等.胰岛素对新诊断 2 型糖尿病患者胰岛 B 细胞的保护作用研究[J].中国药房,2011,22(24):2233-2235.
- [11] 吴春霞.胰岛素强化治疗初诊 2 型糖尿病的临床观察[J].医学理论与实践,2010,23(12):1460-1461.
- [12] 姚红,李小艳.胰岛素泵短期强化治疗初诊 2 型糖尿病的临床观察[J].中外医学研究,2011,9(24):3-4.

(收稿日期:2012-01-20)