

# 非对称性二甲基精氨酸与 2 型糖尿病及其大血管并发症关系的研究

赵凌斐 周立红 魏彦红 刘晓民

**【摘要】** 目的 研究血清非对称性二甲基精氨酸(ADMA)与 2 型糖尿病及其大血管并发症的关系,观察强化治疗对 ADMA 水平的影响。方法 2 型糖尿病患者 97 例(DM 组),包括无大血管并发症亚组(DM1 亚组)22 例和伴大血管并发症亚组(DM2 亚组)75 例。所有患者均入院接受降糖和(或)降压、调脂等强化治疗 2 周,并于 2 个月后对患者进行随访。选取 40 例健康体检者作为正常对照组(NC 组)。用酶联免疫法(ELISA)检测血清 ADMA 水平及生化仪器检测其他相关指标。用 SPSS 12.0 软件包进行分析。结果 2 型糖尿病两个亚组血清 ADMA 水平均明显高于正常对照组( $P < 0.05$ ),且 2 型糖尿病伴大血管并发症亚组平均血清 ADMA 水平高于 2 型糖尿病无大血管并发症亚组( $P < 0.05$ )。多元线性回归分析显示,在 2 型糖尿病组(DM 组)中糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均与 ADMA 水平呈正相关。经强化治疗后其血清 ADMA 水平明显下降( $P < 0.05$ )。结论 血清 ADMA 水平与 2 型糖尿病及其大血管并发症密切相关,与 HbA1c、TC 和 LDL-C 均呈正相关。强化治疗可以使 2 型糖尿病患者血清 ADMA 水平明显下降。

**【关键词】** 糖尿病,2 型; 糖尿病血管病变; 强化治疗; 非对称性二甲基精氨酸

**Study of the association of serum asymmetric dimethyl arginine with macroangiopathy of type 2 diabetic mellitus** ZHAO Ling-fei, ZHOU Li-hong, WEI Yan-hong, LIU Xiao-min. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China  
Corresponding author: LIU Xiao-min, Email: liuxiaomin57@yahoo.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and macrovascular complications of type 2 diabetic mellitus (T2DM) and to observe the effect of intensification therapy on the level of serum ADMA in T2DM patients. **Methods** 97 cases with T2DM were selected, including 75 patients with macroangiopathy (DM2 sub-group) and 22 patients without macroangiopathy (DM1 sub-group). All patients were hospitalized and treated with intensification therapy for not only blood glucose, but also blood pressure and blood fat if necessary. After that they were followed up two months later. The levels of serum ADMA were measured with ELISA. SPSS 12.0 software package was used to analyze the data. **Results** The mean level of serum ADMA in T2DM patients with and without macroangiopathy were obviously elevated than that in control group ( $P < 0.05$ ), and serum ADMA concentration in DM2 sub-group was significantly higher than DM1 sub-group ( $P < 0.05$ ). Multiple linear regression analysis showed that serum ADMA was positively correlated to HbA1c, TC, LDL-C. After intensification therapy serum ADMA level in T2DM patients ( $n = 30$ ) was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The level of serum ADMA is closely associated with T2DM and its macroangiopathy, also positively correlate to HbA1c, TC, LDL-C. Intensification therapy could reduce the concentration of serum ADMA in T2DM patients.

**【Key words】** Diabetes mellitus, type 2; Diabetic angiopathies; Intensive treatment; Asymmetric dimethylarginine

糖尿病已成为世界范围的公共健康问题,大血管并发症是 2 型糖尿病患者致死致残的主要原因,其病理基础为动脉粥样硬化(AS),而内皮细胞受损和内皮

依赖性血管舒张功能障碍是始动并贯穿 AS 发生发展过程中的主要变化<sup>[1]</sup>。NO 在维持正常的血管内皮舒张功能中起重要作用。Boger 等<sup>[2]</sup>发现 L-精氨酸类似物——非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)可与 L-精氨酸竞争并抑制内源性一氧化氮合酶(eNOS)活性,减少 NO 生成,从而导致内皮功

能紊乱。近年来,一些研究表明 ADMA 与 2 型糖尿病血管内皮功能紊乱有关,本研究通过测定伴或不伴大血管并发症的 2 型糖尿病患者血清 ADMA 水平,以及 2 型糖尿病患者强化治疗前后血清 ADMA 水平的变化,探讨血清 ADMA 与 2 型糖尿病及其大血管并发症的关系及强化治疗对其的干预作用。

### 对象与方法

1. 研究对象:选择 2008 年 7 月至 2009 年 1 月在哈尔滨医科大学第一临床医学院内分泌科常规住院的 2 型糖尿病患者 97 例(DM 组),符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断及分型标准,包括无大血管并发症亚组(DM1 亚组)22 例,男 17 例,女 5 例,平均年龄( $47.27 \pm 8.11$ )岁,伴大血管并发症亚组(DM2 亚组)75 例,男 41 例,女 34 例,平均年龄( $53.67 \pm 9.09$ )岁。选择我院体检中心证实的健康者 40 例为正常对照组(NC 组),男 20 例,女 20 例,平均年龄( $49.20 \pm 8.9$ )岁,每例均接受正规问诊和体检及实验室检查排除糖尿病、高血压、高血脂、肝肾疾病、精神病、代谢病等。糖尿病大血管病变的诊断标准:(1)有典型心绞痛或心肌梗死病史,或经心电图、超声心动图显示有心肌缺血改变,或经冠状动脉造影证实。(2)有脑梗死,脑出血,短暂性脑缺血发作(TIA),蛛网膜下腔出血等病史,或经体格检查及头颅 CT 或 MRI 证实。(3)有肢体缺血性临床表现(间歇性跛行、休息痛),足背动脉搏动消失,甚至足缺血性溃疡或坏疽表现,或经彩色多普勒显示肢体动脉或颈动脉有 AS、狭窄或闭塞,具备上述一项者即满足诊断。

2. 方法:收集并记录患者一般资料(包括病程、血压、心率、体重、身高、腰围、臀围)计算体重指数(BMI)和腰臀比(WHR);所有受试对象均在禁食 10 h 后于清晨空腹抽肘静脉血 5 ml,于 4 °C 下静置 1 h,3000 r/min 离心 15 min,吸取上清液。生化法检测 TG、CHOL、LDL-C、HDL-C 和 FPG 水平;高效液相分析(Riorad Va-

riant II)检测 HbA1c 水平;采用固相夹心酶联免疫吸附分析法(ELISA,美国 ADL 公司)测定血清 ADMA 水平。入选的患者均接受强化降糖治疗,给予诺和锐餐前皮下注射以及诺和灵 N 睡前皮下注射,具体剂量根据患者血糖水平调整,同时根据患者的不同情况给予患者厄贝沙坦控制血压,每日一次,一次一片,给予辛伐他汀调节血脂,每日一次,一次一片,综合治疗约 2 周,出院后指导其继续胰岛素,降压,调脂综合治疗,用药方案保持不变,且饮食、运动等生活习惯均与住院时保持一致,每周电话随访患者的治疗情况。选定 2 个月为观察时间点,共有 30 例患者应邀回访,接受血清 ADMA 水平的复查并与治疗前水平进行自身对照分析。

3. 统计学分析:所有统计学处理均采用 SPSS 12.0 统计分析软件, $P < 0.05$  被认为有统计学意义。所有数据均进行正态性检验,正态分布数据以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间均数以及强化治疗前后数据的比较用  $t$  检验,三组间均数的比较用方差分析。不符合正态的分布数据以四分位数间距表示,数据组间比较采用秩和检验。在糖尿病组,ADMA 水平与相关指标的关系采用多元线性回归分析方法。

### 结果

1. 一般项目和生化指标:与正常对照组相比,2 型糖尿病组(包括伴或不伴大血管并发症两个亚组)的平均 BMI、TG 和 FBG 均呈现有意义的升高( $P < 0.05$ ),且伴大血管并发症亚组的平均 SBP、TG 明显高于不伴大血管并发症亚组( $P < 0.05$ ),见表 1。

2. 血清 ADMA 水平:与正常对照组[( $0.98 \pm 0.34$ )  $\mu\text{mol/L}$ ]相比,2 型糖尿病不伴大血管并发症亚组[( $2.67 \pm 0.33$ )  $\mu\text{mol/L}$ ]和 2 型糖尿病伴大血管并发症亚组[( $3.43 \pm 0.36$ )  $\mu\text{mol/L}$ ]的平均 ADMA 水平均明显升高( $P < 0.05$ );且伴大血管并发症亚组的平均血清 ADMA 水平高于不伴大血管并发症亚组( $P < 0.05$ ),经强化治疗后,应邀随访的 30 例患者,血清 ADMA 水平

表 1 三组之间各项指标的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程(年,四分位数间距)	腰臀比( $\bar{x} \pm s$ )	BMI(kg/m <sup>2</sup> ,四分位数间距)	SBP(mm Hg, $\bar{x} \pm s$ )
NC 组	40	20/20	49.20 $\pm$ 8.90	-	0.83 $\pm$ 0.07	23.7(19.7~24.1)	122.90 $\pm$ 10.59
DM1 组	22	17/5	47.27 $\pm$ 8.11	3(1~7)	0.91 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	27.0(24.2~29.7) <sup>a</sup>	129.50 $\pm$ 16.56
DM2 组	75	41/34	53.67 $\pm$ 9.09	4(1~8) <sup>b</sup>	0.91 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	26.7(23.9~28.3) <sup>a</sup>	138.70 $\pm$ 18.76 <sup>ab</sup>

组别	DBP (mm Hg, $\bar{x} \pm s$ )	TG(mmol/L, 四分位数间距)	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	FBG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HbA1c(% , 四分位数间距)
NC 组	77.80 $\pm$ 8.18	1.41(1.03~1.95)	4.81 $\pm$ 0.53	-	-	5.58 $\pm$ 0.42	-
DM1 组	82.90 $\pm$ 11.21	2.32(1.19~4.18) <sup>a</sup>	4.85 $\pm$ 1.06	3.15 $\pm$ 0.79	1.04 $\pm$ 0.23	8.58 $\pm$ 2.79 <sup>a</sup>	8.50(6.70~10.20)
DM2 组	84.20 $\pm$ 10.72 <sup>a</sup>	2.68(1.27~4.49) <sup>ab</sup>	5.01 $\pm$ 0.96	3.35 $\pm$ 0.92	1.12 $\pm$ 0.27	8.43 $\pm$ 2.66 <sup>a</sup>	8.17(6.73~9.48)

注:与 NC 组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 DM1 组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$

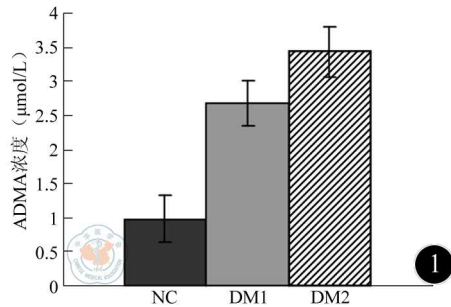


图1 三组间血清ADMA结果的比较

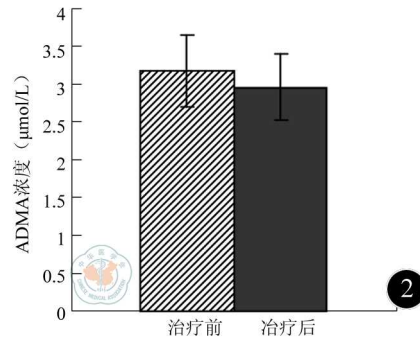


图2 30例回访患者经强化治疗其ADMA水平变化情况

由治疗前的 $(3.18 \pm 0.47) \mu\text{mol/L}$ 降至 $(2.96 \pm 0.43) \mu\text{mol/L}$ ,具有明显统计学差异( $P < 0.05$ ),见图1,2。

3. 影响ADMA的指标:以ADMA为因变量(Y),以BMI、SBP、DBP、TG、TC、LDL-C、HDL-C、FBG、HbA1c为自变量进行多元线性回归分析,结果显示:TC、LDL-C和HbA1c进入回归方程,表明TC、LDL-C和HbA1c与ADMA水平呈密切的正相关(表2)。

表2 多元线性回归方程的偏回归系数和相应的标准回归系数

指标	偏回归系数	标准回归系数	P值
TC	0.145	0.184	0.031
LDL-C	0.163	0.205	0.007
HbA1c	0.151	0.189	0.001

## 讨 论

血管内皮功能紊乱是糖尿病患者发生AS以及合并血管并发症的重要始动因素<sup>[3-5]</sup>。研究显示,ADMA作为eNOS抑制物,其水平升高可引起NO的生成减少,并导致2型糖尿病患者血管内皮功能紊乱和AS的发生和发展<sup>[6-8]</sup>。本研究资料表明,2型糖尿病不伴大血管并发症亚组和2型糖尿病伴大血管并发症亚组的血清ADMA水平均明显高于对照组( $P < 0.05$ ),与Abbassi等<sup>[9]</sup>的研究结果一致。我们还发现伴大血管并发症亚组平均血清ADMA水平显著高于无大血管并发症亚组( $P < 0.05$ ),说明血清ADMA与2型糖尿病及其大血管并发症的发生密切相关。2型糖尿病患者血清ADMA水平升高引发内皮细胞功能受损及AS的原因可能包括以下几点:(1)高血糖对二甲基精氨酸—甲基胺水解酶(DDAH)产生抑制作用<sup>[10]</sup>,导致ADMA积聚;(2)高血糖可诱导血管内皮细胞膜转运ADMA的活性上升,使内皮细胞内ADMA浓度增加;(3)炎性细胞因子如TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等的升高,可抑制血管内皮细胞eNOS基因转录水平和表达,导致NO合成减少<sup>[11]</sup>。此外,与ADMA增高相关的单核细胞黏附性增高、血管新生的受抑和内膜增生的加速以及粥样斑块的形成等

均可能参与了AS的发生和发展过程。因此,作为eNOS活性抑制剂,ADMA不仅是导致AS发生发展的新的危险因子,还可能作为指导治疗、疗效判定的一个有价值的指标。

本实验结果表明糖尿病的高血糖状态与ADMA水平升高有关。Paiva等<sup>[12]</sup>也曾报道糖尿病患者血浆ADMA水平升高可能与长期血糖升高、胰岛素抵抗、动脉硬化等因素有关,并认为血浆ADMA水平升高可能加重胰岛素抵抗患者内皮功能失调和AS过程,提示在糖尿病状态下,AS与血浆ADMA升高之间互为因果,形成了一个恶性循环。与国外同类研究结果相一致,本实验也发现ADMA水平与2型糖尿病组患者TC和LDL-C呈正相关,表明ADMA可能参与了T2DM的脂代谢紊乱过程,并有可能通过脂代谢的紊乱损害血管内皮并造成AS。在本研究中,经强化治疗,2个月后随访的2型糖尿病患者血清ADMA水平呈现有意义的下降,说明干预治疗可有效降低2型糖尿病患者血清ADMA水平。除了降糖治疗外,国内外尚有许多调脂、降压可以改善血清ADMA水平的研究报道<sup>[13-14]</sup>。本项目中,我们对每位患者都给予了超越血糖的必要治疗,但由于例数所限不能对调脂、降压等对血清ADMA水平的效应进行分层分析

总之,ADMA作为一种eNOS活性的抑制剂,可能是血管内皮细胞受损和AS发生发展的重要危险因子,同时ADMA水平受脂代谢和血压的密切影响,有理由成为2型糖尿病或代谢综合征状态下一个候选的干预靶点和观测指标。

## 参 考 文 献

- [1] Guerci B, Böhme P, Kearney Schwartz A, et al. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part2: altered endothelial function and the effects of treatments in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, 2001, 27: 436-447.
- [2] Boger RH, Bode-Boger SM. Asymmetric dimethylarginine, derangements of the endothelial nitric oxide synthase pathway, and cardiovascular diseases. *Semin Thromb Hemost*, 2000, 26: 539-545.
- [3] Anderssohn M, Schwedhelm E, Luneburg N, et al. Asymmetric Dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of car-



- diovascular disease and mortality: an intriguing interaction with diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*, 2010, 7: 105-118.
- [4] Sibal L, Agarwal SC, Schwedhelm E, et al. A study of endothelial function and circulating asymmetric dimethylarginine levels in people with Type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 8: 27.
- [5] Su Y, Liu XM, Sun YM, et al. Endothelial dysfunction in impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2008, 102: 497-498.
- [6] 王亮, 张抒扬. 新的血管内皮损伤标记物——非对称性二甲基精氨酸[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5: 4795-4798.
- [7] Krzyzanowska K, Mittermayer F, Shnawa N, et al. Asymmetrical dimethylarginine is related to renal function, chronic inflammation and macroangiopathy in patients with Type 2 diabetes and albuminuria. *Diabet Med*, 2007, 24: 81-86.
- [8] Onozato ML, Tojo A, Leiper J, et al. Expression of NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase and protein arginine N-methyltransferase isoforms in diabetic rat kidney: effects of angiotensin II receptor blockers. *Diabetes*, 2008, 57: 172-180.
- [9] Abbassi F, Asagami T, Cooke JP. Plasma Concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2001, 88: 1201-1203.
- [10] Lin KY, Ito A, Asagami T, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*, 2002, 106: 987-992.
- [11] 田生, 符史生, 沈良行. 一氧化氮和酶在血管内皮中表达的调控. *中国热带医学*, 2006, 6: 697.
- [12] Paiva H, Lehtimaki T, Laakso J. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism*, 2003, 52: 303-307.
- [13] Laufs U, La FV, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*, 1998, 97: 1129.
- [14] Ito A, Egashira K, Narishige T. Renin-angiotensin system is involved in the mechanism of increased serum asymmetric dimethylarginin in essential hypertension. *Jpn Circ J*, 2001, 65: 775.

(收稿日期: 2011-12-13)

(本文编辑: 戚红丹)

赵凌斐, 周立红, 魏彦红, 等. 非对称性二甲基精氨酸与 2 型糖尿病及其大血管并发症关系的研究[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(11): 2882-2885.

中华医学协会  
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION  
1915