

# 糖尿病病人的纤维蛋白原、纤维蛋白(原)降解产物、第VIII因子相关抗原的临床研究

梁奕铨 余斌杰

(第一附属医院内科内分泌科)

糖尿病微血管病变的发病机理仍未清楚。近年一些研究认为与代谢异常、内皮损伤、凝血机能改变,最后导致微血栓形成,血管阻塞有关<sup>[1,2]</sup>。第VIII因子相关抗原(FVIII:Ag)的合成和储存主要在血管的内皮细胞,当内皮细胞受损时,FVIII:Ag在血浆中含量升高。受损的内皮如有纤维蛋白沉着,因自身的保护作用而同时发生纤维蛋白溶解,使血中的纤维蛋白(原)降解产物(FDP)升高。为了解糖尿病微血管病变与内皮损伤、血凝、纤溶的关系,我们对本院45例糖尿病病人的纤维蛋白原、FDP和FVIII:Ag进行了研究。现予报道。

## 研究对象和方法

一、病例选择 45例糖尿病病人为我院住院和专科门诊病人。男18例,女27例。年龄17~73岁,平均 $48 \pm 14$ 岁。全部病例根据1981年华东地区糖尿病协作组糖尿病诊断标准,经临床及实验室检查确诊。其中胰岛素依赖型(I型)14例,非胰岛素依赖型(II型)31例。微血管病变的诊断系以病人有糖尿病视网膜病变及/或肾病变为依据。视网膜病变主要通过直接眼底镜检查,部份病人应用荧光视网膜血管造影照相技术。糖尿病肾病的诊断是排除其它原因引起的间歇性或持续性蛋白尿,伴有或不伴有A/G倒置、血尿素氮升高。本组无微血管病变者19例,合并微血管病变者26例。全部病例均无明显的出血倾向和大血管血栓性疾患(如脑血栓形成、心肌梗塞等)

正常对照组34名为健康成人,无出凝血疾

患。平均年龄 $44 \pm 12$ 岁。并经口服100克葡萄糖耐量试验正常者。其中13名分别于每次测定FVIII:Ag时进行对照。

二、实验方法 试验当天早上空腹静脉采血。用双缩脲方法进行血浆纤维蛋白原测定。FDP测定采用红细胞免疫凝集抑制试验法,灵敏度 $1.25 \mu\text{g/ml}$ (纤维蛋白原抗血清为本科实验室制备)。FVIII:Ag的测定采用免疫电泳方法进行<sup>[4]</sup>。(FVIII:Ag抗血清为上海生物制品研究所提供),纤维蛋白原和FDP的测定当天完成。FVIII:Ag的测定如试验当天未能完成,把标本置于 $-20^\circ\text{C}$ 低温冰箱中保存,二周内测定。全部病人同时进行空腹血糖测定。血糖测定用邻甲苯胺法。

## 结 果

一、正常人及糖尿病病人血浆纤维蛋白原、FDP及FVIII:Ag测定结果 34名正常人血浆纤维蛋白原测定结果是 $320 \pm 12 \text{mg/dl}$ ( $\bar{X} \pm \text{SE}$ ,下同)。血清FDP为 $2.83 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$ ,13名正常人FVIII:Ag的测定结果是 $93 \pm 7\%$ 。45例糖尿病病人的纤维蛋白原测定结果是 $472 \pm 19 \text{mg/dl}$ ,较正常人明显升高( $P < 0.01$ )。45例糖尿病病者FDP测定结果是 $6.78 \pm 1.01 \mu\text{g/ml}$ ,较正常人明显升高( $P < 0.05$ )。38例糖尿病病者的FVIII:Ag测定结果是 $138 \pm 10\%$ ,较正常对照组明显升高( $P < 0.05$ )。糖尿病病人有无合并微血管病变的纤维蛋白原、FDP和

•本研究由中国科学院科学基金会资助

ⅧR:Ag 测定结果见表1。

二、纤维蛋白原、FDP、ⅧR:Ag 和糖尿病病情控制关系 为了解糖尿病的病情控制优劣与纤维蛋白原、FDP、ⅧR:Ag 关系,我们把45例糖尿病病人4~8周内血糖和尿糖重复测定的平均值,根据下列分级标准,将病情控制优劣程度分为4级。1级:空腹血糖<150mg/dl,24小时尿糖<5克,尿糖定性(-)~(+);2级:空腹血糖151~200mg/dl,24小时尿糖5.1~15克,尿糖定性(++);3

级:空腹血糖201~250mg/dl,24小时尿糖15.1~30克,尿糖定性(+++);4级:空腹血糖>250mg/dl,24小时尿糖>30克,尿糖定性(++++)。不同控制级别的FDP、ⅧR:Ag和纤维蛋白原的结果见表2。从表2中可以看到在控制3级组中FDP含量较1、2级组明显升高( $P<0.05$ );控制最差的4级组中的纤维蛋白原含量较1、2级控制组亦明显升高( $P<0.05$ )。但ⅧR:Ag的含量在各组之间无明显差异。

表1 糖尿病病人有、无微血管病变的纤维蛋白原、FDP、ⅧR:Ag 测定结果 ( $\bar{x}\pm SE$ )

	正常人	糖尿病病人	
		无微血管病变	有微血管病变
纤维蛋白原 (mg/dl)	320 ± 12 (N 34)	440 ± 19 <sup>△</sup> (N 19)	485 ± 30 <sup>△</sup> (N 26)
FDP (μg/ml)	2.83 ± 0.26 (N 34)	3.68 ± 0.47 (N 19)	9.04 ± 1.70 <sup>*△△</sup> (N 26)
ⅧR:Ag (%)	93 ± 7 (N 13)	111 ± 11 (N 19)	165 ± 15 <sup>**△</sup> (N 19)
病程 (年)		4.3 (N 19)	8 (N 26)

注: \* 与无微血管病变组比较  $P<0.05$ 。  
 \*\* 与无微血管病变组比较  $P<0.01$ 。  
 △ 与正常人组比较  $P<0.01$ 。△△ 与正常人组比较  $P<0.05$ 。

表2 糖尿病病情控制的纤维蛋白原、FDP、ⅧR:Ag 测定结果 ( $\bar{x}\pm SE$ )

	1 级	2 级	3 级	4 级
纤维蛋白原 (mg/dl)	439 ± 23 (N 12)	456 ± 27 (N 19)	466 ± 46 (N 6)	568 ± 64 <sup>*</sup> (N 8)
FDP (μg/ml)	3.96 ± 0.70 (N 12)	5.59 ± 1.01 (N 19)	13.75 ± 5.71 <sup>*</sup> (N 6)	5.78 ± 2.08 (N 8)
ⅧR:Ag (%)	127 ± 18 (N 11)	141 ± 17 (N 13)	127 ± 33 (N 6)	166 ± 25 (N 8)

注: \* 与1、2级比较  $P<0.05$ 。

三、FDP和糖尿病微血管病变关系 19例糖尿病无微血管病变者的FDP为 $3.63 \pm 0.47 \mu\text{g/ml}$ ，虽较正常人升高，但无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。26例糖尿病合并微血管病变者的FDP为 $9.04 \pm 1.70 \mu\text{g/ml}$ ，较无微血管病变组明显升高 ( $P < 0.05$ )。在合并微血管病变的26例中3例FDP达 $20 \mu\text{g/ml}$ ，1例达 $40 \mu\text{g/ml}$ ，均同时合并明显的糖尿病肾病和视网膜病变。而无视网膜病变或肾病者无1例FDP超过 $10 \mu\text{g/ml}$ 。可见FDP升高主要见于有微血管病变的糖尿病病者。

四、ⅧR:Ag和糖尿病微血管病变的关系 19例糖尿病无微血管病变者的ⅧR:Ag测定结果为 $111 \pm 11\%$ 。虽较正常人组为高，但无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。19例有微血管病变者的ⅧR:Ag为 $165 \pm 15\%$ ，较无微血管病变组及正常人组明显升高 ( $P < 0.01$ )。ⅧR:Ag的升高和FDP相似，主要见于合并微血管病变的糖尿病病者。

五、纤维蛋白原和糖尿病微血管病变关系 19例无微血管病变者的纤维蛋白原为 $440 \pm 19 \text{mg/dl}$ ，较正常人显著升高 ( $P < 0.01$ )。26例有微血管病变者的纤维蛋白原为 $485 \pm 30 \text{mg/dl}$ 。较正常人显著升高 ( $P < 0.01$ )，与无微血管病变组相比较亦有轻度升高，但无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

## 讨 论

近年研究表明糖尿病的微血管病变和血小板的粘附、聚集功能增强、因子Ⅶ，因子Ⅷ相关血管性假性血友病因子 (ⅧR:WF)，ⅧR:Ag，纤维蛋白原升高有关<sup>[1,5,6]</sup>。ⅧR:Ag的合成和储存主要是在血管的内皮细胞。它的升高是反映血管内皮受损的一个指标。近年报告提出糖尿病病人的ⅧR:Ag升高，尤其在合并微血管病变者最为明显<sup>[7]</sup>。我们对38例糖尿病病人的ⅧR:Ag进行了测定，结果为 $138 \pm 10\%$ ，较正常对照组明显升高 ( $P < 0.05$ )。而值得注意的是，在19例合并微血管病变组的ⅧR:Ag为 $165 \pm 15\%$ 。较无微血管病变组显著升高 ( $P <$

$0.01$ )，与文献报道一致<sup>[7,8]</sup>。有报告用荧光素作血—视网膜屏障检查，发现荧光素在视网膜毛细血管中渗出的多少与ⅧR:Ag的升高相一致<sup>[7]</sup>。因此ⅧR:Ag的升高可作为糖尿病微血管病变的一个指标。

ⅧR:Ag是血小板粘附到血管壁上的基础，血小板的粘附功能会随着ⅧR:Ag的升高而增强。在正常人，由于保护性的抗粘附机制作用，血小板的粘附功能很快会回复正常，不受ⅧR:Ag影响；但在糖尿病病人则这种抗粘附机能下降<sup>[9]</sup>。近期报告体外用ADP诱导血小板聚集其所用引起血小板聚集的最低ADP浓度与ⅧR:Ag的血浆浓度成负相关<sup>[7]</sup>。因此，在糖尿病病人中，ⅧR:Ag升高会加剧血小板和受损内皮的相互作用，最后导致微血管内纤维蛋白的沉着、微血栓形成、血管阻塞、微血管病变出现。FDP是反映纤维蛋白沉着的一个敏感指标。我们在糖尿病病人中FDP测定的结果显示在合并微血管病变组较无合并微血管病变组明显升高 ( $P < 0.05$ )。提示合并微血管病变时，受损的微血管内纤维蛋白沉着明显。本文合并微血管病变组FDP和ⅧR:Ag均较无微血管病变高，说明内皮受损和纤维蛋白沉积是糖尿病微血管病变发病机理之一。合并微血管病变组的26例中只有3例的FDP达 $20 \mu\text{g/ml}$ ，仅1例为 $40 \mu\text{g/ml}$ ，其余仅呈轻度升高。Amér报告糖尿病病人血管壁的纤维蛋白溶解活性和纤溶酶原活化素活性 (plasminogen activator activity) 较正常人降低<sup>[10]</sup>，以致清除沉着在受损内皮的纤维蛋白能力下降，因而FDP仅呈轻度的升高。与正常的相比，保护性纤溶活性的降低也可能是糖尿病容易合并微血管病变的原因。

糖尿病病人的血浆纤维蛋白原较正常人明显升高 (表1)。有报告糖尿病微血管病变者的血浆纤维蛋白原较无微血管病变者明显升高<sup>[8]</sup>。本文结果显示有微血管病变组纤维蛋白原较无微血管病变组虽有轻度升高，但无统计学差异，是否在微血管病变时伴有纤维蛋白沉着，纤维蛋白原消耗所致，抑或有其它原

因,值得进一步探讨。

糖尿病病情控制对糖尿病的血凝异常的影响,报道很不一致<sup>[6,11]</sup>。但多认为病情控制好能改善血小板功能和部份凝血因子异常。本文在病情控制差的3、4级组中,纤维蛋白原和FDP均较病情控制较好的1级组明显升高( $P < 0.05$ ),说明病情控制良好能改善高凝状态,可影响糖尿病微血管病变的发生和发展。

### 参 考 文 献

- [1] Colwell JA et al: Platelet Function and diabetes mellitus. *Med Clin North Amer* 62:753,1978
- [2] Colwell JA: Pathogenesis of diabetic vascular disease. In: Podolsky S, ed. *Clinical diabetes: modern management*. New York: Appleton-Century-Crofts, 363~372, 1980
- [3] 汪钟等: 红细胞凝集抑制免疫试验测定血清、尿纤维蛋白(原)裂解产物。中华内科杂志 18:330,1979
- [4] 王振义等: 因子Ⅷ相关抗原抗血清临床应用意义。中华血液学杂志 2:105,1981
- [5] Jones RL, Peterson CM: Hematologic alteration in diabetes mellitus. *Amer J Med* 70:339,1981
- [6] Meade TW: Haemostatic function and arterial disease in diabetes, In: Eschwege E, ed. *Advances in diabetes epidemiology*. Amsterdam, Elsevier Biomedical Press, 173~180, 1982
- [7] Janka HU et al: Platelet enzyme activities in diabetes mellitus in relation to endothelial damage, *Diabetes* 32(suppl 2):47, 1983
- [8] 阮长耿等: 糖尿病患者的血小板膜蛋白和血浆因子Ⅷ异常。1983年全国造血、血栓与止血专题学术会议内部交流资料
- [9] Porta M: Availability of endothelial von Willebrand factor and platelet function in diabetic patients infused with a vasopressin analogue. *Diabetology* 23:452,1982
- [10] Almer L O et al: The plasminogen activator of arteries and veins in diabetes mellitus. *Throm Res* 6:177,1975
- [11] Colwell JA et al: Do Platelets have anything to do with diabetic microvascular disease? *Diabetes* 32(suppl 2):14, 1983

# Clinical Studies of the Fibrinogen, Fibrin-fibrinogen Degradation Products and Factor VIII-related Antigen in Diabetes Mellitus

Liang Yiquan    Yu Binjie

(Division of Endocrinology, Department of Medicine, First Affiliated  
Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences)

## Abstract

Determination of plasma fibrinogen, factor VIII-related antigen (VIII R:Ag) and serum fibrin-fibrinogen degradation products (FDP) levels in 45 patients with diabetes mellitus is reported. These patients consist of 14 IDDM and 31 NIDDM, 26 complicated with and 19 without microangiopathy.

In our study, the diabetic patients had higher levels of plasma fibrinogen ( $472 \pm 19$  mg/dl), VIII R:Ag ( $138 \pm 10\%$ ) and serum FDP ( $6.78 \pm 1.01$   $\mu$ g/ml) than those of the normal subjects ( $320 \pm 12$  mg/dl,  $93 \pm 7\%$ , and  $2.83 \pm 0.26$   $\mu$ g/ml, respectively,  $P < 0.05$ ).

The levels of FDP and VIII R:Ag were found to be significantly higher in diabetics complicated with microangiopathy than in those without. The levels of fibrinogen in diabetic patients with microangiopathy were higher than in those without, but the difference was not statistically significant. Fasting blood glucose and urinary sugar were tested frequently within 4~8 weeks and the average values of fasting blood glucose and urinary sugar were used in assessment of diabetic control. It was found that the levels of fibrinogen and FDP increased with poor diabetic control, but there was no significant difference in VIII R:Ag.

These findings suggested that poor diabetic control is correlated with microangiopathic complications and good control of diabetes might prevent or inhibit the development of this pathologic process, and the level of VIII R:Ag might be taken as an index for the assessment of microangiopathic complications in diabetes mellitus.