

• 论 著 •

老年 2 型糖尿病肾病患者血清胱抑素 C、脂蛋白(α)与尿微量清蛋白/肌酐的相关性研究*

张翠平, 陈 璟

(江苏省淮安市中医院检验科 223001)

摘要:目的 探讨老年 2 型糖尿病(T2DM)肾病患者血清胱抑素 C(CysC)、脂蛋白(α)[Lp(a)]与尿微量清蛋白/肌酐(UACR)的相关性。方法 选取 2014 年 12 月至 2015 年 12 月该院内分泌科收治的老年 T2DM 患者 102 例,根据尿微量清蛋白(mALB)将 T2DM 患者分为糖尿病肾病组(DN, mALB \geq 20 μ g/min)48 例和糖尿病非肾病组(NDN, mALB $<$ 20 μ g/min)54 例;另从体检中心选择同期健康体检者 30 例作为对照(NC)组。检测各组患者的生化指标、CysC 及尿 mALB,采用 Pearson 线性相关分析各指标与 UACR 的相关性,然后采用 Logistic 回归分析 T2DM 肾病患者 UACR 的危险因素。结果 3 组患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、Lp(a)、尿素、肌酐、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、CysC 水平及 UACR 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);NC 和 NDN 组 CysC、Lp(a)水平与 UACR 均无相关性;DN 组 CysC、Lp(a)水平与 UACR 呈正相关($r=0.658, P<0.01$; $r=0.525, P<0.05$);Logistic 回归分析显示,糖尿病病程、CysC、Lp(a)为 UACR 的独立危险因素($P<0.05$)。结论 DN 患者 CysC 和 Lp(a)水平与 UACR 呈正相关,且 CysC 是反映 T2DM 患者早期肾损害程度的敏感指标;Lp(a)水平为影响 UACR 的独立危险因素,可反映 DN 患者的肾脏损害程度。

关键词:2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 胱抑素 C; 脂蛋白 α ; 尿微量清蛋白/肌酐

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.08.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)08-1029-03

Association between the serum CysC, lipoprotein(α) and urinary microalbumin/creatinine ratio among elderly type 2 diabetic patients*

ZHANG Cuiping, CHEN Jing

(Department of Clinical Laboratory, Huaian TCM Hospital, Huaian, Jiangsu 223001, China)

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between the serum CysC, lipoprotein(α) [Lp(a)] and the urinary microalbumin/creatinine ratio in elderly type 2 diabetic (T2DM) patients. **Methods** A total of 102 elderly patients with T2DM who were treated in our hospital from December 2014 to December 2015 were selected. The patients were divided into diabetic nephropathy(DN) group(mALB \geq 20 μ g/min, 48 cases) and non-diabetic nephropathy(NDN) group (mALB $<$ 20 μ g/min, 54 cases) according the levels of urinary mALB, while 30 cases of healthy controls were selected from physical examination center. The biochemical indexes, CysC, Lp(a) and UACR were detected among all cases. The correlation between indexes and UACR was analyzed by Pearson correlation analysis, risk factors for UACR among DN patients were analyzed by Logistic regression analysis. **Results** There were significant differences in levels of low density lipoprotein cholesterol(LDL-C), Lp(a), urea, creatinine, fasting blood glucose(FBG), glycosylated hemoglobin(HbA1c), CysC, and UACR among these groups ($P<0.05$). No correlation between CysC, Lp(a) and UACR was found in normal-control group and non-diabetic nephropathy group. In diabetic nephropathy group, there was a positive correlation between CysC, Lp(a) and UACR($r=0.658, P<0.01$; $r=0.525, P<0.05$). The Logistic regression analysis showed that diabetes duration, CysC, Lp(a) were independent risk factors for UACR($P<0.05$). **Conclusion** In patients with diabetic nephropathy, CysC, Lp(a) are positively correlated with UACR, and CysC is a sensitive index that reflect early renal damage in T2DM patients. Lp(a) level is one of the independent risk factors for UACR, which can reveal the kidney damage in DN patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; CysC; Lp(a); urinary microalbumin/creatinine ratio

糖尿病肾病(DN)是 2 型糖尿病(T2DM)主要的慢性微血管并发症之一,发病率占糖尿病患者的 25%~40%,是导致终末期肾病的首要原因^[1]。早期 DN 患者临床症状不显著,传统的肾功能检测尿蛋白常为阴性^[2],而一旦发展为临床型肾病,则缺乏有效的方法制止其进展,其病死人数约为 DM 患者病死人数的 60%。因此,早期诊治 DN 是防止 T2DM 严重肾损害的关键。尿微量清蛋白(mALB)与尿肌酐的排出量受众多因素影响而变化,但其比值在个体中保持相对稳定,因而观察

尿微量清蛋白/肌酐(UACR)能更准确的反映糖尿病早期肾损害^[3]。血清胱抑素 C(CysC)是近年来提出的与 DN 早期诊断相关的一个血清学标志物,脂蛋白(α)[Lp(a)]则较多的反映了与 T2DM 大血管的相关性,本研究通过检测这 2 个指标及其与 UACR 的关系来探讨两者对 DN 早期诊治的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 12 月至 2015 年 12 月本院内分

* 基金项目:淮安市科技局科研基金资助项目(HAS2014016-2)。

作者简介:张翠平,女,主管技师,主要从事糖尿病和骨髓移植方向的研究。

泌科收治的 T2DM 患者 102 例。糖尿病的诊断和分型参照 2011 年 3 月美国内分泌医师协会(AACE)发布的糖尿病诊断指南,患者的年龄均>60 岁,排除慢性肝肾疾病、结缔组织病、肿瘤等疾病,无糖尿病急性并发症和急慢性感染。根据 mALB 将 T2DM 患者分为 DN 组(mALB≥20 μg/min)48 例和糖尿病非肾病组(NDN 组,mALB<20 μg/min)54 例。另从体检中心选择同期健康对照者 30 例作为对照组(NC 组)。3 组研究对象在性别构成、年龄、体质量指数(BMI)、收缩压、舒张压上,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性;DN 组的病程长于 NDN 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 采集患者的一般情况 记录性别、年龄、血压、体质量、身高、糖尿病病程,计算 BMI,BMI(kg/m²)=体质量/身高²。

1.2.2 生化指标检测 患者禁食 8 h,清晨空腹抽取静脉血 3 mL,用德国 SIEMENS ADIVA 2400 全自动生化分析仪检测血脂[包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白 Lp(a)]、肾功能(包括肌酐、尿素)、空腹血糖(FBG)和胱抑素 C(CysC);

用 MQ-2000PT 糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c)。

1.2.3 mALB 检测 患者留晨尿,离心后取上清。采用德国 SIEMENS BNProSpec 特定蛋白分析仪测定 mALB。按照 $UACR=mALB\times 1\,000/(\text{尿肌酐}\times 0.113)$ 的公式来计算。

1.2.4 统计学分析 用 SPSS22.0 软件进行数据处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,3 组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,进行多个独立样本的非参数检验;计数资料采用 χ^2 检验。相关分析采用 Pearson 相关,用 Logistic 回归分析确定 UACR 的独立危险因素。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象生化指标比较 3 组研究对象的血清 TC、TG、HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);而 LDL-C、尿素、肌酐、FBG、HbA1c、CysC、Lp(a)水平及 UACR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 3 组研究对象一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	病程 [$M(P_{25},P_{75})$,年]	收缩压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)
NC 组	30	16/14	65.7±5.05	22.2±3.9	—	132.5±11.6	79.2±8.3
DN 组	48	26/22	69.6±6.33	23.9±3.8	16.0(9.5,22.0)*	141.3±12.5	87.5±9.7
NDN 组	54	30/24	69.2±6.74	23.6±4.3	12.0(7.0,18.0)	139.8±12.3	85.6±9.2
$\chi^2/Z/F$		1.363	0.755	0.062	11.241	4.012	3.420
<i>P</i>		0.699	0.613	0.827	0.005	0.153	0.179

注:与 NDN 组比较,* $P<0.05$;—表示此项无数据。

表 2 3 组研究对象生化指标比较

项目	NC 组	DN 组	NDN 组	<i>Z</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.32±0.18	3.65±0.04	3.49±0.13	0.971	0.615
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.04±0.26	1.15±0.23	1.12±0.21	1.106	0.813
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.52±0.37	1.35±0.32	1.40±0.36	0.791	0.520
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.16±0.62	2.81±0.79*	2.55±0.76	4.985	0.008
肌酐($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	49±25	128±33*	84±21	12.270	0.001
尿素[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]	5.8(1.2)	8.6(3.1)*	6.9(2.4)	11.983	0.002
FBG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.89±1.26	11.98±3.25*	9.62±2.55	21.420	0.001
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	4.57±0.67	10.25±3.16*	9.71±3.24	30.182	0.001
CysC($\bar{x}\pm s$,mg/L)	0.71±0.17	2.54±1.12*	1.68±0.23	4.175	0.006
Lp(a)[$M(P_{25},P_{75})$,mg/L]	56.4(30.8)	187.5(53.7)*	112.6(49.7)	9.452	0.001
UACR($\bar{x}\pm s$,mg/g)	6.5±2.4	121.7±34.9*	8.1±3.6	81.550	0.000

注:与 NDN 组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 3 组 CysC、Lp(a)水平与 UACR 的相关性分析 NC 组的 CysC、Lp(a)水平与 UACR 无相关性($r=0.270,P=0.118$; $r=0.252,P=0.301$);NDN 组的 CysC、Lp(a)与 UACR 无相关性($r=0.155,P=0.219$; $r=0.162,P=0.230$);DN 组 CysC、Lp(a)水平与 UACR 呈正相关($r=0.658,P<0.01$; $r=$

0.525, $P<0.05$)。

2.3 DN 患者 UACR 危险因素的 Logistic 回归分析 以 UACR 作为因变量,糖尿病病程、LDL-C、HbA1c、FBG、CysC、Lp(a)为自变量,作多因素 Logistic 回归分析。结果显示,糖尿病病程、HbA1c、Lp(a)为 UACR 的独立危险因素($P<0.05$)。

见表 3。

表 3 DN 相关因素的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β	SE	χ^2	P	OR	95%CI
病程	0.752	0.336	5.452	0.016	2.275	1.154~4.352
LDL-C	0.329	0.185	3.522	0.072	1.136	1.012~2.315
HbA1c	0.647	0.370	5.137	0.026	2.310	1.079~3.501
FBG	0.421	0.255	3.046	0.065	1.127	1.058~2.319
CysC	0.310	0.173	3.658	0.061	1.084	1.036~1.972
Lp(a)	0.695	0.382	5.085	0.018	3.014	1.120~3.765

3 讨 论

DN 是以肾小球系膜细胞显著增生、基底膜增厚以及可伴有肾小球硬化为病理特征的发生于糖尿病患者的肾脏疾病^[4]，DN 的发生机制主要与糖脂代谢异常、肾脏血流动力学改变以及多种炎症因子和细胞因子的产生有关。DN 是 T2DM 患者的重要并发症之一，也是成人慢性肾功能衰竭的最重要的病因之一。

CysC 是一种血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂，循环中的 CysC 能自由通过肾小球滤过膜，在近曲小管被完全重吸收并降解。此外，肾小管本身不分泌 CysC，所以血清 CysC 浓度主要由肾小球滤过率(GFR)决定，其水平不受炎症、发热、肿瘤等病理因素和肌肉量、性别等生理因素影响，因而是反映 GFR 变化的理想的内源性标志物^[5]。以往研究已证实，CysC 是一种可以评估肾功能变化，反映 DN 病情程度的敏感指标^[6]。

Lp(a)是一种小相对分子质量的脂蛋白，在肝脏合成，由一分子 Apo-B100 和一分子 Apo(a)以二硫键共价结合而成，这样的结构特点决定了 Lp(a)不仅可以像 LDL 一样在动脉粥样硬化的发生发展中发挥作用，而且还与血栓形成及心肌梗死的发生相关^[7]。有研究认为 DN 患者 Lp(a)显著升高，其水平变化与糖尿病微血管病变有关^[8]。Lp(a)沉积在肾小球，经氧化或糖基化修饰后可刺激肾脏组织细胞增殖、肥大、细胞外基质堆积。Lp(a)不能转化为其他脂蛋白，在血中水平稳定，部分经肾脏清除，当慢性肾功能不全时，Lp(a)血中浓度会升高。

临床上将 mALB 排出量在 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 或 24 h mALB 排出量在 30~300 mg 定义为 DN 早期^[9]。mALB 与尿肌酐的排出受很多因素影响而产生波动，但在个体中 UACR 则保持相对的恒定。正常情况下，UACR 比值男性在 17~250 mg/g ，女性在 25~355 mg/g 作为诊断早期 DN 的标准^[10]。观察 UACR 能更准确的诊断出 DN 早期损害，避免单独观察一个指标所产生的局限性。

与 DN 的发生、发展相关的因素很多，病程长是主要危险因素之一^[11]。国内研究表明，DN 患者平均血糖水平远高于单纯糖尿病患者，高血糖是 DN 的危险因素之一，对血糖的严格控制能改善肾脏增生及肾小球高滤过等 DN 的早期病变，也可减少糖基化终末产物的产生，从而减轻肾脏损害。本研究也显示，作为血糖长期控制的指标 HbA1c 是 UACR 的独立危险因素，与 DN 发病密切相关^[12]。Lp(a)亦是 UACR 的独立危险因素，可间接反映 T2DM 患者的肾脏损害程度，Lp(a)水平增高与 DN 的病程发展相关，血清 Lp(a)水平的动态观察对早期 DN 的诊断和预防有一定的临床价值，尤其其水平增高可能与

微量清蛋白尿的发生相平行。

糖尿病是世界范围内高发的慢性病，发病率在逐年上升，难以治愈。预防并及时治疗糖尿病的各种慢性并发症如心血管病、肾病等是提高患者生存质量及长期生存率的关键。本研究证实了血清 CysC 是反映 T2DM 患者早期肾损害程度的敏感指标；Lp(a)水平是影响 UACR 的独立危险因素，且可反映 T2DM 肾病患者的肾脏损害程度，这对临床上早期预防、诊治 DN 具有非常重要的意义。但本研究的样本量不多，研究范围较窄，需要以后进一步作更大样本量和更大范围内的研究。

参考文献

[1] Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, et al. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease[J]. Kidney Int Suppl(2011), 2015, 5(1): 2-7.

[2] 范克新, 房晓芳, 杨立志. 糖尿病肾病的早期诊断[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(7): 2021-2023.

[3] 莫新玲, 杨锡恒, 谢婷, 等. H 型高血压患者 Hcy、Cyst-C、UACR 与早期肾损害的关系[J]. 广东医学, 2015, 36(23): 3623-3626.

[4] 周红坚, 李翠娥, 周园媛. N 末端前体脑钠肽在老年早期糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(1): 45-47.

[5] 师帅帅, 张毅强, 温文斌, 等. 糖尿病肾病患者钙调节激素和胱抑素 C 的水平及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(21): 6068-6069.

[6] 王诚, 何伶俐, 胡新梅, 等. 血清同型半胱氨酸和血清胱抑素 C 与尿 β_2 微球蛋白联合检测对糖尿病肾病的临床价值[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(6): 1509-1510.

[7] Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality[J]. JAMA, 2009, 302(4): 412-423.

[8] 何平, 谢贤和, 丁毅鹏, 等. 高敏 C 反应蛋白、脂蛋白 α 、尿酸与冠状动脉病变程度的相关性[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(28): 1989-1991.

[9] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版)[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(17): 1227-1245.

[10] 邵天波, 郭翀, 杨兰辉, 等. 24 h 尿蛋白和尿 NAG 与尿蛋白/肌酐比值及尿 NAG/肌酐比值的相关性研究[J]. 检验医学, 2010, 25(5): 385-386.

[11] Yang CW, Park JT, Kim YS, et al. Prevalence of diabetic nephropathy in primary care type 2 diabetic patients with hypertension; data from the Korean Epidemiology Study on Hypertension III (KEY III study)[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(10): 3249-3255.

[12] 罗艳香, 朱芳, 王长奇. 糖化血红蛋白和尿微量白蛋白的联合检测对糖尿病肾病早期诊断的临床意义[J]. 实验与检验医学, 2012, 30(2): 176-177.