论著·临床研究

尿微量清蛋白和 BNP 水平在糖尿病肾病合并心力衰竭中的变化及对近期预后的影响*

马腾远[1,2]，赵　阳[3]

（1. 首都医科大学德胜教研中心检验科，北京 100120；2. 北京市西城区德胜社区卫生服务中心检验科，北京 100120；3. 北京市肛肠医院检验科，北京 100120）

摘　要：目的　探讨尿微量清蛋白（mALB）和 B 型脑钠肽（BNP）水平在糖尿病肾病（DN）合并心力衰竭中的变化及对近期预后的影响。**方法**　选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月确诊为 DN 合并心力衰竭患者 73 例作为观察组，另随机选取健康体检者 73 例作为对照组，分析两组及不同心功能分级患者尿 mALB、BNP 水平变化，绘制受试者工作特征（ROC）曲线和生存曲线分析其诊断价值和预后影响。**结果**　观察组尿 mALB、BNP 水平明显高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。观察组中，患者心功能水平越差，尿 mALB、BNP 水平异常越明显，差异有统计学意义（$P<0.05$）。尿 mALB 诊断 DN 合并心力衰竭的临界值为 18.56 ng/L 时，曲线下面积（AUC）、95%*CI*、灵敏度和特异度分别为 0.983、0.964～0.999、0.986 和 0.900，差异有统计学意义（$P=0.000$）；BNP 诊断 DN 合并心力衰竭的临界值为 119.20 ng/L 时，AUC、95%*CI*、灵敏度和特异度分别为 0.960、0.933～0.987、0.904 和 0.871，差异有统计学意义（$P=0.000$）；两组联合诊断 DN 合并心力衰竭的临界值为 51.24 时，AUC、95%*CI*、灵敏度和特异度分别为 0.990、0.976～1.000、0.959 和 0.986，差异有统计学意义（$P=0.000$）。观察组中不同心功能分级患者生存状况比较，差异有统计学意义（$P=0.000$）。**结论**　尿 mALB、BNP 联合诊断 DN 合并心力衰竭具有更高价值，这两个指标水平越差，患者预后也越差。

关键词：尿微量清蛋白；　B 型脑钠肽；　糖尿病肾病；　心力衰竭；　生存曲线

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2018.06.009　　**中图法分类号：**R541.6

文章编号：1673-4130(2018)06-0668-04　　**文献标识码：**A

Changes of urinary microalbumin and BNP levels in patients with diabetic nephropathy complicating heart failure and their influence on recent prognosis*

MA Tengyuan[1,2], *ZHAO Yang*[3]

(1. *Department of Clinical Laboratory, Desheng Teaching and Researching Center, Capital Medical University, Beijing* 100120, *China*; 2. *Department of Clinical Laboratory, Desheng Community Health Service Center of Xicheng District, Beijing* 100120, *China*; 3. *Department of Clinical Laboratory, Beijing Municipal Anorectal Hospital, Beijing* 100120, *China*)

Abstract: Objective　To investigate the changes of urinary microalbumin (mALB) and type B urinary natriuretic peptide (BNP) in the patients with diabetic nephropathy (DN) complicating heart failure and their influence on recent prognosis. **Methods**　A total of 73 patients with diabetes mellitus (DN) complicating heart failure from January 2014 to December 2016 were selected as the observation group and 73 persons undergoing healthy physical examination were selected as the control group. The urinary mALB and BNP levels in the two groups and the patients with different heart function grades were analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve and survival curve were drawn for analyzing their diagnostic value and influence on prognosis. **Results**　The levels of urinary mALB and BNP levels in the observation group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the observation group, the poorer the heart function, the more obvious the urinary mALB and BNP abnormality, the difference was statistically significant ($P<0.05$). When the critical value of urinary mALB for diagnosing DN complicating heart failure was 18.56 ng/L, the area under the curve (AUC), 95%*CI*, sensitivity and specificity were 0.983, 0.964－0.999, 0.986 and 0.900 respectively, the difference was statistically significant ($P<0.05$);

* **基金项目：**北京市科技计划重大项目（D09050704310904）。

作者简介：马腾远，男，技师，主要从事临床检验基础研究。

本文引用格式：马腾远，赵阳. 尿微量清蛋白和 BNP 水平在糖尿病肾病合并心力衰竭中的变化及对近期预后的影响[J]. 国际检验医学杂志，2018，39(6)：668-671.

when the critical value of BUN for diagnosing DN complicating heart failure was 119.20 ng/L, which were 0.960, 0.933－0.987, 0.904 and 0.871 respectively, the difference was statistically significant ($P<0.05$); when the critical value of their combination detection for diagnosing DN complicating heart failure was 51.24, which were 0.990, 0.976－1.000, 0.959 and 0.986 respectively, the difference was statistically significant ($P=0.000$). The survival status in the observation group had statistical difference among the patients with different heart function grades ($P=0.000$). **Conclusion**　The urinary mALB and BNP combination in the diagnosis of DN complicating heart failure has a higher value, the poorer their levels, the poorer the patient′s prognosis.

Key words: urinary microalbumin;　B-type natriuretic peptide;　diabetic nephropathy;　heart failure;　survival curve

随着生活水平的提高和老龄化问题加剧，糖尿病在我国的发病率正逐年增加。糖尿病患者血糖长期控制不佳，可导致以小微动脉病变为基础的多种并发症[1]，其中糖尿病肾病（DN）是临床常见且严重的并发症之一，若得不到有效控制可以引起慢性肾功能不全、尿毒症等严重终末期肾脏疾病，严重影响患者生活质量甚至导致患者死亡[2]。目前大量临床研究发现，DN 并发心力衰竭的人群数量逐年增加[3-4]。研究已证实，糖尿病本身就是心力衰竭的独立危险因素，当 DN 并发心力衰竭时，两种疾病相互促进而导致患者预后很差，其 5 年生存率甚至不足 10%[4]。DN 合并心力衰竭一般病程较长且进展缓慢，在患者尚未出现蛋白尿和心力衰竭症状之前容易被忽视[5]，因此早期准确诊断尤为重要。然而，目前肾脏损伤的实验室检测指标如尿蛋白、肌酐、尿素氮等都很难对患者进行早期诊断。同样，心功能Ⅰ～Ⅱ级患者心力衰竭临床体征不明显，也易被忽视。当患者出现上述异常时，常已错过最佳治疗时机。有报道指出，尿微量清蛋白（mALB）[6]和 B 型脑钠肽（BNP）[7]分别在早期 DN 和心力衰竭患者体内存在异常，可分别用于这两种疾病的早期诊断。但是，关于尿 mALB、BNP 早期诊断 DN 合并心力衰竭的临界值，目前尚未研究。因此，本研究利用尿 mALB 和 BNP 诊断 DN 合并心力衰竭患者，以期指导临床早期发现病情，改善预后。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在北京市西城区德胜社区卫生服务中心确诊为 DN 合并心力衰竭患者 73 例作为观察组，其中男 39 例，女 34 例，年龄 42～70 岁，平均（54.39±11.61）岁。纳入标准：DN 诊断符合 Mogensen 分期标准；符合心功能（NYHA）分级体征，左心室射血分数（LVEF）小于 50%，左心室舒张末期内径（LVEDD）大于 55 mm。排除标准：有梗阻、结核、肿瘤等其他原发或继发性肾脏损害疾病；有甲亢、病毒、风湿免疫系统疾病等非糖尿病因素导致的心力衰竭；具有严重营养不良、肝功能异常等其他疾病。观察组中心功能Ⅰ级 16 例，心功能Ⅱ级 21 例，心功能Ⅲ级 19 例，心功能Ⅳ级 17 例。同时，随机选取健康体检者 73 例作为对照组，其中男 38 例，女 35 例，年龄 41～68 岁，平均（53.75±12.02）岁。本研究经院伦理委员会审核批准，所有研究对象均知情并签署知情同意书。两组年龄、性别比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

1.2　方法　收集患者的年龄、性别、病程等资料。取患者晨尿 5 mL，3 000 r/min 离心 10 min，利用 Bio-Systems A15 全自动特定蛋白分析仪检测尿 mALB 水平。所有患者均行心功能检查，采用 Philips Sonos 7500 型彩色多普勒超声显像仪检查并记录 LVEF 及 LVEDD，并于同日采集外周静脉血 2 mL，2 000 r/min离心 5 min，采用电化学发光法检测 BNP 水平。对观察组患者生存情况进行随访，随访终点时间为 2016 年 12 月 31 日，每隔 3～6 个月随访 1 次。将研究对象因 DN 合并心力衰竭致死定义为终点事件，研究对象发生癌症、车祸等其他原因引起的死亡，或在终点事件发生前出现外出迁移、拒绝继续参加本研究等退出研究的情况定义为删失。

1.3　统计学处理　采用 SPSS19.0 软件对数据进行统计学处理；年龄、尿 mALB、BNP 等符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验，多组间比较采用方差分析；性别等计数资料以百分率或频数表示，组间比较采用 χ^2 检验；利用尿 mALB、BNP 尝试建立预测诊断 DN 合并心力衰竭的受试者工作特征（ROC）曲线，并分别通过约登指数确定最佳诊断临界值；通过 logistic 回归建立尿 mALB 和 BNP 联合诊断 DN 合并心力衰竭的 ROC 曲线；利用 Kaplan-Meier 法分析患者全因死亡生存率并绘制生存曲线，比较采用 log-rank 检验；以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　两组一般资料及尿 mALB、BNP 水平比较　观察组尿 mALB、BNP 水平明显高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。观察组中，患者心功能水平越差，尿 mALB、BNP 水平异常越明显，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 1、2。

2.2　尿 mALB、BNP 诊断 DN 合并心力衰竭的 ROC 曲线分析　尝试建立利用尿 mALB 诊断 DN 合并心力衰竭的 ROC 曲线，分析得出：临界值为

18.56 ng/L，曲线下面积（AUC）为 0.983，95%*CI* 为 0.964～0.999，灵敏度为 0.986，特异度为 0.900，差异有统计学意义（$P=0.000$）。尝试建立利用 BNP 诊断 DN 合并心力衰竭的 ROC 曲线，分析得出：临界值为 119.20 ng/L，AUC 为 0.960，95%*CI* 为 0.933～0.987，灵敏度为 0.904，特异度为 0.871，差异有统计学意义（$P=0.000$）。尝试建立利用联合诊断因子 T 诊断 DN 合并心力衰竭的 ROC 曲线，分析得出：临界值为 51.24，AUC 为 0.990，95% *CI* 为 0.976～1.000，灵敏度为 0.959，特异度为 0.986，差异有统计学意义（$P=0.000$）。logistic 回归方程为 logit（T）＝－7.380＋0.152×尿 mALB 水平＋0.014×BNP 水平，联合诊断因子 T＝尿 mALB 水平＋（0.014/0.152）×BNP 水平，见图 1。

表 1　两组一般资料及尿 mALB、BNP 水平比较

组别	*n*	男性比例［*n*(%)］	平均年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	尿 mALB（$\bar{x}\pm s$，mg/L）	BNP（$\bar{x}\pm s$，pg/mL）
观察组	73	39(53.42)	54.39±11.61	62.47±15.09	676.62±449.80
对照组	73	38(54.28)	53.75±12.02	14.39±4.83	112.47±226.85
χ^2/t		0.011	0.324	25.435	9.408
P		0.918	0.747	0.000	0.000

表 2　不同心功能分级患者的一般资料及尿 mALB、BNP 水平比较

心功能分级	*n*	男性比例［*n*(%)］	平均年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	病程（$\bar{x}\pm s$，月）	尿 mALB（$\bar{x}\pm s$，mg/mL）	BNP（$\bar{x}\pm s$，pg/mL）
Ⅰ	16	9(56.25)	51.39±6.81	1.45±0.81	38.49±11.35	243.65±286.83
Ⅱ	21	11(52.38)	55.47±11.62	1.82±0.76	54.39±24.61	388.72±372.74
Ⅲ	19	10(52.63)	59.15±11.87	2.73±1.10	112.82±75.07	641.75±478.21
Ⅳ	17	9(52.94)	63.97±11.26	3.41±0.85	204.33±104.83	816.49±436.68
χ^2/F		0.067	3.266	2.685	7.226	6.06
P		0.995	0.001	0.008	0.000	0.000

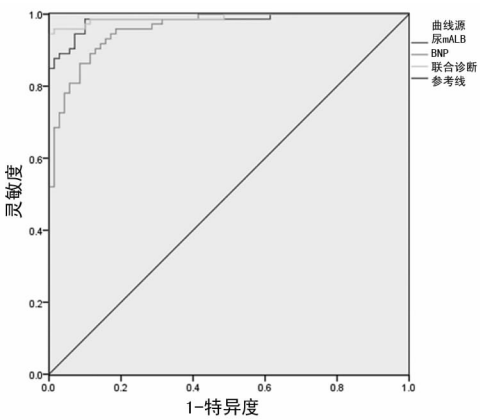

图 1　尿 mALB、BNP 诊断 DN 合并心力衰竭的 ROC 曲线

2.3　DN 合并心力衰竭患者的预后生存分析　截至研究随访终点时，观察组中因 DN 合并心力衰竭致死患者 46 例。观察组中不同心功能分级患者生存状况比较，差异有统计学意义（$P=0.000$）。见图 2。

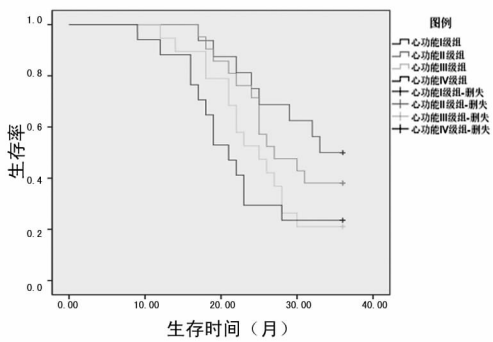

图 2　DN 合并心力衰竭患者的预后生存曲线

3　讨　论

DN 发病机制错综复杂，目前研究认为其主要与糖尿病患者血糖长期控制不佳、机体应激氧化、微小动脉内皮损伤、细胞因子作用等多种因素有关[8-9]。以肾小球肥大、基底膜损害、基质积聚为基础的肾脏慢性病变是糖尿病患者死亡的重要原因[10]。DN 导致的血流动力学改变、氧化应激等多重因素又常引起患者并发心力衰竭[11]。糖尿病本身就是心力衰竭的危险因素之一，当 DN 患者并发心力衰竭时，造成的结局并不是单纯的两者相加，而是相互促进、相互恶化的过程[12]。因此，临床上 DN 合并心力衰竭患者预后极差。DN 合并心力衰竭常隐匿发病，患者早期症状不明显，因此早期诊断尤为重要。

尿 mALB 在正常情况下不能通过肾小球的滤过膜，当电荷或机械屏障受损导致肾小球滤过系统受损时，其水平便会出现异常。因此，尿 mALB 可作为早期诊断 DN 等多种肾脏损伤的敏感指标。近年来大量研究表明，尿 mALB 不仅是反映肾脏疾病、血糖血脂代谢异常变化的敏感指标[13]，同时也是反映血管内皮功能损伤，预测心血管事件的一项重要指标[14]。有研究指出，尿 mALB 水平与血管内皮细胞损伤程度及冠脉病变程度呈正相关[15-16]，其水平增高可以增加心血管系统疾病发生的风险。同时，有研究指出，尿 mALB 在心力衰竭患者中存在明显异常。本研究结果显示，DN 合并心力衰竭患者尿 mALB 水平明显高于健康人（$P<0.05$），而且患者心功能越差，尿 mALB

水平也越高。这可能因为尿 mALB 与心血管系统损伤,心力衰竭导致机体氧化应激等多种反应有关。

BNP 主要是由心室细胞产生释放的一种神经激素,是临床上左心功能不全的最强标志物,当心室出现扩张或负荷增大,心肌细胞损伤等多种原因会导致其分泌增加[17]。BNP 可以通过拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统,拮抗皮质醇释放,抑制内皮素等收缩血管的物质的生成,以及利尿扩血管的作用实现对体内血容量及水盐代谢的调节,改善患者心功能[18]。BNP 也是临床诊断心力衰竭的敏感指标。研究指出,BNP 水平大于 450 pg/mL 时,诊断心力衰竭的灵敏度和特异度分别为 0.930 和 0.950[19]。同时,也有研究指出,BNP 水平与患者心血管不良事件的发生具有密切关系,健康人 BNP 水平轻度升高时,其 5 年内心血管系统疾病发生率明显增加[20]。本研究发现,BNP 鉴别 DN 合并心力衰竭具有较高特异度,与上述研究结果一致。

本研究尝试建立尿 mALB、BNP 早期诊断预测 DN 合并心力衰竭的 ROC 曲线,结果显示,两者联合诊断的灵敏度和特异度分别为 0.959 和 0.986,高于各指标单独检测,可为临床早期发现疾病提供指导。同时本研究通过随访发现,尿 mALB、BNP 与患者的心功能水平存在一定的相关性,这表明患者心功能水平越差,尿 mALB、BNP 水平也越高,患者预后越差。本研究也存在不足,如研究病例较少、随访周期较短,没有考虑药物影响和影响疾病发展的其他因素,这些还有待于多中心、大样本的前瞻性研究加以证实。

综上所述,尿 mALB、BNP 联合诊断 DN 合并心力衰竭具有更高价值,为临床早期诊断提供了一个新思路。同时,DN 合并心力衰竭患者尿 mALB、BNP 水平越差,其预后也越差,因此临床应尽早积极干预治疗,控制疾病发生发展,改善预后。

参考文献

[1] 中华医学会内分泌学分会.中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2015,31(5):379-385.

[2] 王越,李启富.炎症与糖尿病肾病新进展[J].中国糖尿病杂志,2015,7(11):706-708.

[3] 郭璐映.不同类型老年心力衰竭患者心电图 QRS 波时限与血浆 N 末端 B 型利钠肽原水平及心功能的关系[J].中国老年学杂志,2017,37(5):1134-1136.

[4] IIDA M,YAMAMOTO M,ISHIGURO Y S,et al. Urinary type Ⅳ collagen is related to left ventricular diastolic function and brain natriuretic peptide in hypertensive patients with prediabetes[J]. J Diabetes Complications,2014,28(6):824-830.

[5] 李启富,胡金波.纤维化与糖尿病肾病[J].中国糖尿病杂志,2015,7(11):657-660.

[6] 姜爱凤,王以新,马立萍,等.尿微量清蛋白联合糖化血红蛋白在糖尿病肾病早期检测中的临床意义[J].中国全科医学,2016,19(B12):93-95.

[7] SEKI N,MATSUMOTO T,FUKAZAWA M. Relationship between the brain natriuretic peptide (BNP) level and remission of diabetic nephropathy with microalbuminuria: a 3-year follow-up study[J]. Horm Metab Res,2015,47(2):138-144.

[8] 阚全娥,陈丽萌,黄利伟.Wnt 信号通路与糖尿病肾病[J].中华肾脏病杂志,2015,31(5):397-400.

[9] 潘明麟,居来提·赛买提,刘田,等.DTBNP、DTDP 促进 INS-1 细胞葡萄糖刺激胰岛素分泌[J].实用医学杂志,2016,32(6):883-886.

[10] ROY S,SHERMAN A,MONARI-SPARKS M J,et al. Association of comorbid and metabolic factors with optimal control of type 2 diabetes mellitus[J]. N Am J Med Sci,2016,8(1):31-39.

[11] 陈海燕,郁胜强,张翼翔.慢性肾病对老年慢性心力衰竭患者地高辛治疗的影响研究[J].中国全科医学,2011,14(35):4035-4037.

[12] YILDIZ E,KOSE M,YURUYEN G,et al. Relationship between brain natriuretic peptide,microalbuminuria,and contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome [J]. Anadolu Kardiyol Derg,2014,14(6):505-510.

[13] 沈洁,张琪,孔祥萦,等.利用慢性肾脏病流行病学合作研究公式(CKD-EPI)对住院心力衰竭合并肾功能不全患者的应用分析[J].中国循环杂志,2013,28(4):293-296.

[14] KOHAN D E,LAMBERS HEERSPINK H J,COLL B,et al. Predictors of atrasentan-associated fluid retention and change in albuminuria in patients with diabetic nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2015,10(9):1568-1574.

[15] CHAN K W,IP T P,KWONG A S,et al. Semi-individualised Chinese medicine treatment as an adjuvant management for diabetic nephropathy: a pilot add-on,randomised,controlled,multicentre,open-label pragmatic clinical trial[J]. BMJ Open,2016,6(8):e010741.

[16] 周云,付永平,沙振球.老年心力衰竭感染患者血钠、B 型钠尿肽、尿酸的水平与心功能的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2015,24(8):1798-1800.

[17] 李俊梅,王雪梅.急性心力衰竭患者血清激活素 A 和 B 型钠尿肽水平变化及意义[J].山东医药,2017,57(6):68-69.

[18] 赵彦冰,赵春楣,智永超.B 型钠尿肽、高敏 C 反应蛋白与急性心肌梗死患者心功能关系的临床研究[J].中国急救医学,2015,35(s2):66-67.

[19] HAMANO K,NAKADAIRA I,SUZUKI J,et al. N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide is associated with diabetes microvascular complications in type 2 diabetes[J]. Vasc Health Risk Manag,2014(10):585-589.

[20] 张文佳,张忠,王豪,等.急性冠脉综合征患者血清 BNP 水平与颈动脉粥样硬化斑块的相关性[J].山东医药,2015,55(46):68-69.

(收稿日期:2017-08-07　修回日期:2017-10-05)