

NEFA、ALB、BMG 和 CREA 在 2 型糖尿病肾病中的临床诊断价值*

张 乐, 孙雯雯, 刘玲玲[△]

(山东大学附属省立医院检验科, 山东济南 250001)

摘要:目的 探讨血清游离脂肪酸(NEFA)、肌酐(CREA)、清蛋白(ALB)、 β_2 微球蛋白(BMG)在 2 型糖尿病肾病(T2DN)中的临床应用价值。方法 选取 2016 年 10 月至 2017 年 2 月该院 2 型糖尿病(T2DM)患者 140 例,根据尿蛋白及尿微量清蛋白检测结果将其分为 T2DM 非肾病组(47 例)和 T2DN 组(93 例),根据血清 ALB 检测结果将 T2DN 组进一步分为 ALB 高值亚组($ALB > 30$ g/L, 47 例)和 ALB 低值亚组($ALB \leq 30$ g/L, 46 例),同时选取健康体检者 51 例作为健康对照组,检测各组 NEFA、ALB、CREA、BMG、NEFA/ALB 水平,并分析各指标间相关性。结果 T2DM 非肾病组 NEFA、NEFA/ALB 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。T2DN 组 NEFA 水平明显高于健康对照组,NEFA/ALB、BMG、CREA 水平高于健康对照组和 T2DM 非肾病组,而 ALB 水平明显低于健康对照组和 T2DM 非肾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ALB 高值亚组和 ALB 低值亚组 BMG、CREA 水平明显高于 T2DM 非肾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$); ALB 低值亚组 NEFA、ALB 水平明显低于 T2DM 非肾病组和 ALB 高值亚组,而 NEFA/ALB 水平明显高于 T2DM 非肾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ALB 水平与 NEFA 水平呈明显正相关($r = 0.252, P < 0.01$),与 BMG、CREA 水平呈明显负相关(r 值分别为 $-0.424, -0.281, P < 0.01$); BMG 水平与 CREA 水平呈明显正相关($r = 0.920, P < 0.01$)。结论 血清 BMG、CREA、NEFA 和 ALB 在 T2DM 病程进展中起着重要作用,可以作为评估 T2DM 肾脏损伤程度的监测指标。

关键词: 游离脂肪酸; 2 型糖尿病; 2 型糖尿病肾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.06.010

中图法分类号: R587.2

文章编号: 1673-4130(2018)06-0672-04

文献标识码: A

Clinical diagnosis value of NEFA, ALB, BMG and CREA in patient with type 2 diabetic nephropathy*

ZHANG Le, SUN Wenwen, LIU Lingling[△]

(Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical application value of serum non-esterified fatty acid (NEFA), albumin (ALB), creatinine (CREA) and β_2 -microglobulin (BMG) levels in type 2 diabetic nephropathy (T2DN). **Methods** 140 cases of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in this hospital from October 2016 to February 2017 were selected and divided into the T2DM non-nephropathy group (47 cases) and T2DN group (93 cases) according to urinary albumin and urinary microalbumin. The T2DN group was further divided into the ALB high value subgroup ($ALB > 30$ g/L, 47 cases) and ALB low value subgroup ($ALB \leq 30$ g/L, 46 cases) according to serum ALB detection results. Meanwhile 51 persons undergoing healthy physical examination were selected as the healthy control group. The levels of NEFA, ALB, CREA and BMG were measured in each group. Then the correlation among groups was analyzed. **Results** The levels of serum NEFA and NEFA/ALB in the T2DM non-nephropathy group were significantly higher than those in the healthy control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum NEFA level in the T2DN group was significantly higher than that in the healthy control group, and the levels of NEFA/ALB, BMG and CREA were higher than those in the healthy control group and T2DM non nephrotic group, while the ALB level was significantly lower than that in the healthy control group and T2DM non nephropathy group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of BMG and CREA in the ALB high value subgroup and ALB low value

* 基金项目: 山东省临床重点专科建设项目经费资助项目[鲁卫医字(2013)26号]。

作者简介: 张乐, 女, 检验师, 主要从事临床检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: sdlingll2015@163.com。

本文引用格式: 张乐, 孙雯雯, 刘玲玲. NEFA、ALB、BMG 和 CREA 在 2 型糖尿病肾病中的临床诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39

subgroup were significantly higher than those in the T2DM non-nephropathy group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the levels of NEFA and ALB in the ALB low value subgroup were significantly lower than those in the T2DM non-nephropathy group and ALB high value subgroup, while the NEFA/ALB levels were significantly higher than those in the T2DM non-nephropathy group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The ALB was positively correlated with NEFA level ($r = 0.252, P < 0.01$), and was negatively correlated with BMG and CREA levels ($r = -0.424, r = -0.281, P < 0.01$); serum BMG level was positively correlated with serum CREA level ($r = 0.920, P < 0.01$). **Conclusion** Serum BMG, CREA, NEFA and ALB play an important role in progress of T2DN, and can serve as the monitoring indicators of renal injury degree in T2DM.

Key words: non-esterified fatty acid; type 2 diabetes mellitus; type 2 diabetic nephropathy

随着生活水平的提高和生活习惯的改变,2 型糖尿病(T2DM)发病率呈上升趋势,其各种慢性并发症,包括 2 型糖尿病肾病(T2DN)的发生率亦明显增高。T2DN 是糖尿病微血管并发症之一,是糖尿病患者的主要死亡原因。因此,早期发现 T2DN 对于 T2DM 患者早期干预治疗、改善预后有重要的作用。本研究对 47 例 T2DM 非肾病、93 例 T2DN 患者血清游离脂肪酸(NEFA)、肌酐(CREA)、清蛋白(ALB)、 β_2 微球蛋白(BMG)水平进行检测分析,探讨它们在 T2DN 早期诊断和病情进展监测中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 10 月至 2017 年 2 月本院内分泌病房和肾病病房住院的 T2DM 患者 140 例,根据尿蛋白及尿微量清蛋白检测结果将其分为 T2DM 非肾病组和 T2DN 组。诊断标准符合 1999 年 WHO 制订标准。T2DM 非肾病组 47 例,其中男 24 例,女 23 例,年龄 24~88 岁,平均 (58.04 ± 15.69) 岁;T2DN 组 93 例,其中男 51 例,女 42 例,年龄 21~92 岁,平均 (58.85 ± 14.09) 岁。根据血清 ALB 检测结果将 T2DN 组进一步分为:ALB 高值亚组($ALB > 30\text{ g/L}$, 47 例),其中男 25 例,女 22 例,年龄 29~92 岁,平均 (59.02 ± 13.4) 岁;ALB 低值亚组($ALB \leq 30\text{ g/L}$, 46 例),其中男 26 例,女 20 例,年龄 21~86 岁,平均 (58.67 ± 14.86) 岁。排除其他肾脏、内分泌疾病及有肾脏毒性药物应用史患者。同时,选取健康体检者 51 例作为健康对照组,其中女 23 例,男 28 例,年龄 19~78 岁,平均 (39.41 ± 20.80) 岁。各组性别、年

龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 NEFA、BMG 检测试剂盒购自浙江东瓯诊断产品有限公司,ALB、CREA 试剂及 AU5800 生化分析仪购自美国贝克曼曼库尔特公司。

1.3 方法 采集空腹静脉血 4 mL,4 000 r/min 离心 10 min,分离血清后备用。NEFA、CREA 采用酶法检测,ALB 采用溴甲酚绿法检测,BMG 采用免疫比浊法检测。

1.4 统计学处理 应用 SPSS22.0 软件进行统计学处理;满足正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD 检验;满足偏态分布的数据以 $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;各检测指标间相关性分析采用 Pearson 相关分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 NEFA、ALB、BMG、CREA 水平比较 T2DM 非肾病组 NEFA、NEFA/ALB 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。T2DN 组 NEFA 水平明显高于健康对照组,NEFA/ALB、BMG、CREA 水平高于健康对照组和 T2DM 非肾病组,而 ALB 水平明显低于健康对照组和 T2DM 非肾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ALB 高值亚组和 ALB 低值亚组 BMG、CREA 水平明显高于 T2DM 非肾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$);ALB 低值亚组 NEFA、ALB 水平明显低于 T2DM 非肾病组和 ALB 高值亚组,而 NEFA/ALB 水平明显高于 T2DM 非肾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组 NEFA、ALB、BMG、CREA 水平[$\bar{x} \pm s$ 或 $P_{50}(P_{25}, P_{75})$]						
组别	<i>n</i>	NEFA (mmol/L)	ALB (g/L)	NEFA/ALB ($\mu\text{mol/g}$)	BMG (mg/L)	CREA (mmol/L)
T2DM 非肾病组	47	0.65 ± 0.22	42.86 ± 4.42	15.24 ± 5.13	2.13 ± 0.89	$62.50(49.00, 74.75)$
T2DN 组	93	0.61 ± 0.34	32.61 ± 9.78	19.12 ± 12.15	7.37 ± 7.70	$79.00(64.00, 232.00)$
ALB 高值亚组	47	0.75 ± 0.33	40.62 ± 5.92	18.31 ± 7.97	6.64 ± 7.49	$78.00(63.00, 238.00)$
ALB 低值亚组	46	0.46 ± 0.29	24.77 ± 5.48	19.92 ± 15.22	8.08 ± 7.92	$77.50(56.25, 184.25)$
健康对照组	51	0.46 ± 0.16	44.72 ± 2.52	10.25 ± 3.44	1.71 ± 0.42	$53.00(44.00, 61.00)$

注:T2DN 组与健康对照组和 T2DM 非肾病组比较 CREA 水平时,Z 值分别为-4.824、-6.624;T2DM 非肾病组与 ALB 高值亚组和 ALB 低值亚组比较 CREA 水平时,Z 值分别为-3.887、-4.437

2.2 指标相关性分析 ALB 水平与 NEFA 水平呈明显正相关($r=0.252, P<0.01$), 与 BMG、CREA 水平呈明显负相关(r 值分别为 -0.424 、 $-0.281, P<0.01$); BMG 水平与 CREA 水平呈明显正相关($r=0.920, P<0.01$)。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病微血管并发症之一, 严重影响糖尿病患者生活质量, 是导致患者死亡的重要原因之一, 但其发生机制尚未完全清楚^[1]。有研究表明, 糖尿病微血管病变与血管内皮损伤有关系^[2]。在病理状态下, 血管内皮细胞易受损伤, 并致内皮功能发生变化, 因此其损伤被认为是形成糖尿病及血管并发症的基础。近年来有许多研究表明, NEFA 对血管内皮细胞有损伤作用, 同时与糖尿病的发生发展具有相关性^[3]。NEFA 是脂肪代谢的产物, 在正常生理状态下处于较低水平, 与血中 ALB 结合运输, 通过肾小球滤出, 并在近曲小管重吸收^[4-5]。在病理状态下, NEFA 可刺激细胞内活性氧增加, 对细胞膜具有很强的毒性作用, 能增强细胞因子毒性, 使内皮细胞的通透性升高, 促进肾小管损伤。因此, NEFA 比其他血脂指标能更早、更明显地反映机体脂代谢紊乱水平及对肾脏血管内壁细胞的毒性作用^[6]。国内外大量研究证明, 糖尿病患者血清 NEFA 水平升高, 并且 NEFA 与 T2DM、糖尿病大血管病变相关^[7]。本研究结果显示, T2DM 患者 NEFA 水平明显高于健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而 ALB 低值亚组血清 NEFA 水平与健康对照组无明显差异。这可能是由于 T2DM 患者肾脏损伤程度日益严重, 大部分与 ALB 结合的 NEFA 经肾脏丢失, 导致体内 NEFA 水平相对降低。

ALB 是反映肾功能的传统指标。糖尿病肾病患者经尿排出大量 ALB, 这促使肝脏代偿合成 ALB; 而肾小管上皮细胞损伤会使肾小管摄取滤过 ALB 增多, 促使 ALB 分解。当肝脏代偿合成的蛋白不足以克服经肾脏丢失和分解时, 机体即会发生低蛋白血症^[8]。糖尿病肾病患者长期慢性的低蛋白血症可进一步刺激肝脏合成各类脂质、脂蛋白, 而 NEFA 是脂肪代谢的产物, 因此糖尿病肾病患者常常伴有高 NEFA 血症。本研究发现: 与健康对照组相比, T2DN 组血清 ALB 水平明显降低, 而 NEFA 水平明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); T2DN 组血清 NEFA/ALB 比值明显高于健康对照组和 T2DM 非肾病组, 差异有统计学意义($P<0.05$); ALB 水平与 NEFA 水平呈明显正相关($P<0.01$)。由此推测 T2DN 患者体内 ALB 水平较 NEFA 水平变化更为明显, NEFA/ALB 比值较单纯 NEFA 或 ALB 检测更有参考价值, 能更好地反映患儿体内 NEFA、ALB 相对水平。当体内 NEFA 水平出现病理性升高时, NEFA 可先与 ALB 结合并通过肾小球过滤再重吸收至近端小管, 从

而对肾小管上皮细胞产生脂毒性作用, 促使其凋亡增加及功能受损^[9-13]; NEFA 与 ALB 复合物被肾小管重吸收后, 可引起体内积聚过多脂质和脂肪酸 β 氧化的异常, 使脂肪酸代谢去路发生障碍, 从而进一步加重肾脏的损害^[14-15]。可见, 与 NEFA 结合的 ALB 是导致肾小管损伤的重要因素。

BMG 是由淋巴细胞合成的一种小分子的蛋白质, 通过肾脏代谢, 是反映肾小球滤过功能的灵敏指标。近年来, 许多研究已证实 BMG 可以作为早期肾功能损害的监测指标^[16]。本试验结果显示, T2DN 组 BMG、CREA 水平高于健康对照组($P<0.05$), ALB 高值亚组和 ALB 低值亚组 BMG、CREA 水平明显高于 T2DM 非肾病组($P<0.05$), 且 ALB 水平与 BMG、CREA 水平呈明显负相关($P<0.01$), BMG 水平与 CREA 水平呈明显正相关($P<0.01$)。这表明 BMG 和 CREA 都是反映肾小球滤过功能的灵敏指标, 可以作为早期肾功能损害的监测指标。

综上所述, 血清 BMG、CREA、NEFA 和 ALB 在 T2DM 病程进展中起着重要作用, 共同参与了 T2DN 患者的肾小球病变和肾血管内皮细胞损伤。因此, 上述指标可以协助临床评估与监测 T2DM 患者肾脏损伤程度, 并对 T2DN 的早预防、早发现、早治疗有重要临床应用价值。

参考文献

- [1] BOULTON N J M, VINIK E A, AREZZO J C, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American diabetes association[J]. Diabetes Care, 2005, 28(4): 956-962.
- [2] 张晓会, 赵伟, 郑晓, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与 2 型糖尿病微血管病变的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(9): 752-754.
- [3] 万沁, 钟海花, 何建华, 等. 游离脂肪酸及高糖对内皮细胞功能的影响研究[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(3): 306-308.
- [4] PAVICEVIC I D, JOVANOVIĆ V B, TAKIĆ M M, et al. Quantification of total content of non-esterified fatty acids bound to human serum albumin[J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 129: 43-49.
- [5] DHINDSA S, GHANIM H, DANDONA P. Nonesterified fatty acids, albumin, and platelet aggregation[J]. Diabetes, 2015, 64(3): 703-705.
- [6] RHEE Y, PAIK M J, KIM K R. Plasma free fatty acid level patterns according to cardiovascular risk status in postmenopausal women[J]. Clin Chim Acta, 2008, 392(1/2): 11-16.
- [7] 许银银, 刘北忠. 血清游离脂肪酸、同型半胱氨酸与代谢综合征的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 21(21): 3131-3132.
- [8] LIEBESKIND D S. Nephrotic syndrome[J]. Handb Clin Nephrol, 2014, 119(2): 405.
- [9] KAMIJO A, KIMURA K, SUGAYA T, (下转第 677 页)

加,糖皮质激素也相应增加,导致钠水潴留;脑损伤后并发脑水肿使颅内压升高压迫神经中枢,下丘脑-垂体应激反应促肾上腺皮质激素分泌增加;颅脑损伤越严重,血管紧张素 II 水平升高越明显^[7],而血管紧张素 II 促进血管收缩和醛固酮分泌,通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统使醛固酮分泌增加,促进肾脏保钠排钾,体内钠量增多^[8]。(2)医源性因素。临床治疗颅脑损伤时会大量、长时间使用脱水剂、利尿剂,限制液体摄入量;不合理应用糖皮质激素或含钠药物;颅内高压引起过度通气、高热、呕吐等导致大量失水^[9]。(3)不明原因高钠血症。患者出现高钠血症而血钾水平不高,可能与临床使用保钾利尿剂有关,或许还有尚未发现的机制,有待进一步研究。在重度颅脑损伤组中,血钠水平呈持续升高或维持较高水平患者的病死率达 79.45%,而血钠水平非持续升高患者的病死率为 33.33%,差异有统计学意义($P<0.01$)。高钠血症患者血浆渗透压升高,引起脑细胞内水分丢失,导致脑皱缩,继而加重中枢神经系统症状。因此,高钠血症加重了神经细胞的损伤^[10]。高钠血症加重颅脑损伤并导致致死率升高的作用机制可能是:(1)重度血钠变化引起脑组织弥漫性脱髓鞘变,继而引起认知障碍,锥体外系功能障碍。(2)高钠血症患者血液黏稠度增加,容易形成血栓,进而发生脑梗死。(3)治疗过程中并发脑水肿。(4)高钠血症患者机体处于高渗脱水状态,心、肺、肾等器官如长期处于低灌注状态会出现衰竭。高钠血症患者也伴有高血氯,血氯水平增高在高钠血症中的临床意义不大,但与代谢性酸中毒密切相关^[11-12]。代谢性酸中毒引起中枢神经系统抑制、钾代谢紊乱、心率失常、心肌收缩力减弱,酸中毒与高钠血症共同作用加重患者病情。

综上所述,重型颅脑损伤患者易并发高钠血症,并且损伤越严重,血钠水平越高,同时病死率也明显增高。而且,高血钠症伴发高血氯,会引起多器官损伤,加重患者病情,如得不到及时处理很容易致死。

因此,建议临床监测颅脑损伤患者尤其是重度损伤患者血钠水平变化,及时处理高血钠症,这样有利于颅脑损伤患者的预后恢复,大大降低病死率。

参考文献

- [1] 赵雅宁,高俊玲,饶颖臻,等.大鼠重型弥漫性脑创伤后 ERK1/2 信号途径的改变及意义[J].中国病理生理杂志,2010,26(3):487-491.
- [2] 吴在德,吴肇汉,郑树,等.外科学[M].6版.北京:人民出版社,2003:266-273.
- [3] 张冀军,程尉新,张春民,等.ICU 内高钠血症病因及治疗的临床分析[J].中国危重病急救医学,2002,14(12):750-752.
- [4] 姜丹,定正超.急性脑血管疾病并发高钠血症临床分析[J].中国综合临床,2001,17(5):353.
- [5] 周岁锋,侯杰,郭应军.颅脑损伤与高钠血症[J].广东医学,2006,27(3):436-437.
- [6] 王贺元.重症脑出血后高钠血症及其对预后的影响[J].吉林医学,2005,26(2):186-187.
- [7] 蔡东元,陈丽英,金燕,等.急性颅脑损伤患者血浆神经肽和电解质水平变化及临床意义[J].中国病理生理杂志,2011,27(4):791-793.
- [8] 梁治矢,栾文忠.重度颅脑损伤与高钠血症[J].中华创伤杂志,1997,13(6):363-364.
- [9] 朱蕾,于润江.水、电解质酸碱平衡紊乱[M].上海:上海科学技术出版社,2003:55-59.
- [10] 尚艾莉,卢燕,郎冰.重度颅脑损伤后发生高钠血症的临床分析[J].临床和实验医学杂志,2009,8(12):68-69.
- [11] 尹康,蔡德群.重型颅脑损伤后高钠血症及预后分析[J].中国医师杂志,2004,6(1):119-120.
- [12] 安模,苗露,黄春云,等.血清电解质水平变化对重度颅脑损伤患者临床预后的影响[J].神经损伤与功能重建,2015,10(2):165-166.

(收稿日期:2017-06-01 修回日期:2017-10-11)

(上接第 674 页)

- et al. Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease[J]. J Lab Clin Med,2004,143(1):23-30.
- [10] WEINBERG J M. Lipotoxicity[J]. Kidney Int,2006,70(9):1560-1566.
 - [11] ARICI M, CHANA R, LEWINGTON A, et al. Stimulation of proximal tubular cell apoptosis by albumin-bound fatty acids mediated by peroxisome proliferator activated receptor-gamma[J]. J Am Soc Nephrol,2003,14(1):17-27.
 - [12] GUEBRE-EGZIABHER F, ALIX P M, et al. Ectopic lipid accumulation: a potential cause for metabolic disturbances and a contributor to the alteration of kidney function[J]. Biochimie,2013,95(11):1971-1979.

- [13] SIMON N, HERTIG A. Alteration of fatty acid oxidation in tubular epithelial cells; from acute kidney injury to renal fibrogenesis[J]. Front Med,2015,2:52.
- [14] MCGARRY J D. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes[J]. Diabetes,2002,51(1):7-18.
- [15] KLOOSTER A, HOFKER H S, NAVIS G, et al. Nonesterified fatty acids and development of graft failure in renal transplant recipients[J]. Transplantation,2013,95(11):1383-1389.
- [16] 李自顺,黄共产.多项指标联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的临床应用[J].中国现代药物应用,2016,10(4):19-20.

(收稿日期:2017-07-23 修回日期:2017-09-25)