

• 论 著 •

肾损伤、脂质异常与清蛋白尿糖尿病肾病及非清蛋白尿糖尿病肾病发生的关系^{*}

杨渝伟, 陈小红, 俸家富[△], 彭 玲, 胡 冬

(四川省绵阳市中心医院检验科, 四川绵阳 621000)

摘 要:目的 探讨常见肾损伤和脂质异常标志物与清蛋白尿糖尿病肾病(ADKD)及非清蛋白尿糖尿病肾病(NADKD)发生的关系, 及其对 NADKD 的预测价值。方法 将 2016—2018 年该院连续 3 次每月随访的糖尿病患者 1 504 例, 按照美国糖尿病协会(ADA)指南分为单纯糖尿病(SDM)组($n=869$)、NADKD 组($n=133$)和 ADKD 组($n=502$), 选择同期体检健康者 201 例纳入健康对照(HC)组。以 HC 组、SDM 组和 ADKD 组建立 ADKD 试验组($n=1\ 572$), 选择 738 例 3 次尿清蛋白/肌酐比值(ACR) $<30\text{ mg/gCr}$ 的 SDM 患者与 HC 组、NADKD 组建立 NADKD 试验组($n=1\ 072$), 分析肾功能和脂代谢指标与 ADKD 及 NADKD 的关系、诊断性能和发生 NADKD 风险程度。结果 在所观察的肾功能[ACR、估算肾小球滤过率(eGFR)、中性粒细胞脂质相关运载蛋白(NGAL)、尿素(Ure)、肌酐(Cr)和胱抑素 C(CysC)]和脂代谢[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)和同型半胱氨酸(HCY)]指标中, 除 Ure 外, 均与 ADKD 呈偏相关($|r_p|=0.100\sim0.256, P<0.05$); 但仅 ACR、eGFR、NGAL、HCY 与 NADKD 呈偏相关($|r_p|=0.098\sim0.239, P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示, 诊断 ADKD 时 $AUC_{ACR}=0.890$ 、 $AUC_{eGFR}=0.869$ 和 $AUC_{NGAL}=0.843$ 明显高于其他指标的 $AUC(Z=2.244\sim7.395, P<0.05)$, 但 ACR+eGFR 联合其他任意一项指标的诊断性能并不比 ACR+eGFR 更佳($Z=0.551\sim1.835, P>0.05$); 诊断 NADKD 时 $AUC_{eGFR}=0.982$ 和 $AUC_{NGAL}=0.969$ 明显高于 AUC_{HCY} 和 $AUC_{Cr}(Z=5.803\sim10.710, P<0.001)$, 并且 $AUC_{eGFR+NGAL}$ 也明显高于 $AUC_{ACR+eGFR}(Z=3.677, P<0.001)$ 和 $AUC_{eGFR+HCY}(Z=3.693, P<0.001)$ 。ACR 对 NADKD 的诊断性能极差, 但其判断界值(10.4 mg/gCr)与健康人群参考上限极为接近。分层风险分析证实, 对于 $ACR\geq 10\text{ mg/gCr}$ 的 NADKD 患者, NGAL 比 HCY 更具有风险性($OR=41.28, 13.71, P<0.05$)。结论 肾损伤与 ADKD 及 NADKD 的发生密切相关。对于 NADKD 疑似患者, 若 $ACR>10\text{ mg/gCr}$, 则应同时关注 eGFR 和 NGAL 的变化, 以早期诊断 NADKD。

关键词:糖尿病肾病; 清蛋白尿; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 脂质异常

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.16.006

中图法分类号:R587.2

文章编号:1673-4130(2020)16-1944-07

文献标识码:A

Correlation of kidney injury and dyslipidemia with albuminuria and non-albuminuria DKD occurrence^{*}

YANG Yuwei, CHEN Xiaohong, FENG Jiafu[△], PENG Ling, HU Dong

(Department of Clinical Laboratory, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

Abstract: **Objective** To explore the correlation between common kidney injury and dyslipidemia markers with albuminuria diabetic kidney disease (ADKD) and non-albuminuria diabetic kidney disease (NADKD), and their predictive values for NADKD. **Methods** From 2016 to 2018, 1 504 patients with diabetes followed up 3 times every month were included in Mianyang Central Hospital, who were divided into simple diabetes (SDM, $n=869$), NADKD ($n=133$) and ADKD ($n=502$) group according to ADA guidelines, and 201 healthy controls (HC group) in the same period were randomly selected. ADKD database ($n=1\ 572$) was composed of HC group, SDM group and ADKD group, while 738 patients with urinary albumin/creatinine (ACR) $<30\text{ mg/gCr}$ for 3 times in SDM group were selected to establish NADKD database ($n=1\ 072$) with HC group and NADKD group. Then the relationship, diagnostic performance and risk were analyzed between kidney function

^{*} 基金项目:四川省科技厅支撑计划项目(2015SZ0117);四川省科技厅应用基础项目(2019YJ0701)。

作者简介:杨渝伟,男,副主任技师,主要从事实验室诊断研究。 [△] 通信作者, E-mail: jiafufeng@aliyun.com。

本文引用格式:杨渝伟,陈小红,俸家富,等. 肾损伤、脂质异常与清蛋白尿糖尿病肾病及非清蛋白尿糖尿病肾病发生的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(16): 1944-1949.

and lipid markers with ADKD and NADKD. **Results** Among the observed markers of kidney function [ACR, estimation of glomerular filtration rate (eGFR), neutrophil lipid associated transport protein (NGAL), urea (Ure), creatinine (Cr), cystatin C (CysC)] and [lipid total cholesterol (TC), triglyceride (TG) high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and homocysteine (HCY)], except Ure, all were partially correlated with ADKD ($|r_p| = 0.100 - 0.256, P < 0.05$), but only ACR, eGFR, NGAL and HCY partially correlated with NADKD ($|r_p| = 0.098 - 0.239, P < 0.05$). As ROC analysis shown, when diagnosing ADKD, $AUC_{ACR} = 0.890, AUC_{eGFR} = 0.869$ and $AUC_{NGAL} = 0.843$ were significantly higher than AUC of the others ($Z = 2.244 - 7.395, all P < 0.05$), but the diagnostic performance of ACR + eGFR combined with any other marker was not better than that of ACR + eGFR ($Z = 0.851 - 1.835, P > 0.05$). When diagnosing NADKD, $AUC_{eGFR} = 0.982$ and $AUC_{NGAL} = 0.969$ were significantly higher than AUC_{HCY} and AUC_{Cr} ($Z = 5.803 - 10.710, all P < 0.001$), in addition $AUC_{eGFR+NGAL}$ was significantly higher than $AUC_{ACR+eGFR}$ ($Z = 3.677, P < 0.001$) and $AUC_{eGFR+HCY}$ ($Z = 3.693, P < 0.001$). Stratified analysis confirmed that NGAL was more risky than HCY in NADKD patients with $ACR \geq 10$ mg/gCr ($OR = 41.28$ vs. $13.71, P < 0.05$). **Conclusion** The association between tubule injury and ADKD and NADKD might be more significant than dyslipidemia. For suspected NADKD patients, if $ACR > 10$ mg/gCr, eGFR and NGAL changes should be concerned to diagnose NADKD early.

Key words: diabetic kidney disease; albuminuria; neutrophil lipid associated transport protein; dyslipidemia

糖尿病肾病(DKD)是由糖尿病引起的微血管并发症^[1]。美国糖尿病协会(ADA)制订的相关指南推荐采用随机尿清蛋白/肌酐(Cr)比值(ACR)和估算肾小球滤过率(eGFR)进行 DKD 诊断和分期,并将蛋白尿作为 DKD 的首选指征^[2],应用于清蛋白尿 DKD (ADKD)的筛查。然而,部分无明显蛋白尿的糖尿病患者存在着进行性 eGFR 下降,这类 DKD 称为非清蛋白尿 DKD(NADKD)。近年来调查显示,NADKD 并不罕见,虽然其发病机制尚不清楚,但已经确定其临床和病理特征与 ADKD 存在差异^[3]。临床研究发现,肾活检可能发现更多的 NADKD 患者^[4],但因其对患者具有创伤性而不易在临床推广。因此,如果能够通过实验室检测,准确地识别早期 NADKD,对于 DKD 防治至关重要。DKD 的发病机制复杂多样,有证据表明,脂质异常和肾小管损伤与糖尿病进展有关^[5-6]。近年来研究发现,肾损伤标志物如中性粒细胞脂质相关运载蛋白(NGAL)及“新一代胆固醇”同型半胱氨酸(HCY)在预测早期 DKD 发生方面,可能比其他常用的肾功能和脂代谢指标更具有临床价值^[7-8]。然而,肾损伤、脂质异常与 NADKD 的关系尚待深入研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2016—2018 年本院连续 3 次每月随访的糖尿病患者 1 504 例纳入本研究,按照 ADA 指南分为单纯糖尿病(SDM)组($n = 869$)、NADKD 组($n = 133$)和 ADKD 组($n = 502$)。纳入标准:(1)SDM 诊断符合 ADA 标准^[9],糖尿病病史超过 5 年,未发生微血管并发症,在 3 次定期随访中至少 2 次检测

$ACR \geq 30$ mg/gCr 且 $eGFR < 60$ mL/min/1.73 m²; (2)ADKD 诊断符合 ADA 微血管并发症标准^[2],糖尿病病史超过 5 年,伴或不伴其他部位微血管并发症,在 3 次定期随访中至少 2 次检测 $ACR \geq 30$ mg/gCr 和(或) $eGFR < 60$ mL/min/1.73 m²; (3)NADKD 诊断符合 ADA 微血管并发症标准^[2],糖尿病病史超过 5 年,伴或不伴其他部位微血管并发症,在 3 次定期随访中至少 2 次检测 $ACR < 30$ mg/gCr 和(或) $eGFR < 60$ mL/min/1.73 m²。排除标准:(1)糖尿病病史不足 5 年;(2)非糖尿病病因所致肾脏疾病者,如尿沉渣活跃(即检测到红细胞、白细胞或细胞管型),ACR 迅速升高,eGFR 迅速降低,或肾病综合征患者等;(3)原发性心血管疾病、原发性高血压、肺功能不全、肝脏疾病或尿道感染者;(4)采血前 1 周内生长抑素类药物或血管活性药物服用史。选择同期 201 例肝功能、肾功能及糖代谢检测结果无异常的体检健康者纳入对照(HC)组。各组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。根据试验设计,以 HC 组、SDM 组和 ADKD 组建立 ADKD 试验组($n = 1 572$),用于 ADKD 患者肾功能和脂代谢指标的统计分析。然后挑选出所有 $ACR < 30$ mg/gCr 的 SDM 患者共计 738 例,与 HC 组和 NADKD 组建立 NADKD 试验组($n = 1 072$),用于 NADKD 患者肾功能和脂代谢指标的统计分析。本次试验经本院医学伦理委员会批准(No. 201400048)。

1.2 方法 健康体检者就诊时一次性采集血液标本和尿液标本各 1 份;其他受试者每月采集血液标本和尿液标本,连续检测 3 个月(以末次检测结果用于统

计分析,3 次检测结果用于 NADKD 或 ADKD 诊断)。受试者于清晨空腹状态下,采用 BD-SSTTM II Advance 真空采血管(BD,美国)采集静脉血约 5.0 mL,1 400×g 离心 10 min 分离血清,2 h 内在 LST008 型生化分析仪(HITACHI,日本)上采用尿素酶法检测尿素(Ure),肌氨酸氧化酶法检测 Cr,透射比浊法检测胱抑素 C(CysC)和 NGAL,甘油磷酸氧化酶法检测三酰甘油(TG),胆固醇氧化酶法检测总胆固醇(TC),抗体阻碍法检测高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),选择保护法检测低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),酶循环法检测 HCY,试剂均由四川迈克生物科技股份有限公司提供。eGFR 采用中国人群适用的慢性肾脏病流行病学合作研究组(CKD-EPI)方程^[6]计算。在同一天由受试者自主留取尿液标本约 10 mL 于一次性尿液采集管内送检,2 h 内在 A25 型特种蛋白分析仪(Bio-Systems,西班牙)上采用改良透射免疫比浊法检测尿 Cr,肌氨酸氧化酶法检测尿清蛋白,并计算 ACR,试剂由重庆博士泰生物技术有限公司提供。

表 1 各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)
HC 组	201	118/83	60.5±13.0
SDM 组	869	456/413	59.3±12.2
NADKD 组	133	80/53	58.8±13.7
ADKD 组	502	278/224	60.5±14.3
χ^2/t		4.726	1.344
<i>P</i>		0.193	0.258

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 和 MedCalc12.7 软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素 ANOVA

检验;呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,多组间比较采用独立样本 Kruskal-Wallis 检验;计数资料以例数或百分率表示,多组间比较采用列联表 χ^2 检验。肾功能和脂代谢指标与 ADKD 或 NADKD 的关系采用多元线性回归偏相关分析,以偏相关系数(r_p)的大小表示其关系密切程度。相关指标单独或联合筛查 ADKD 或 NADKD 的诊断性能采用受试者工作特征(ROC)曲线分析,以 ROC 曲线下面积(AUC)、灵敏度(Se)、特异度(Sp)和约登指数(YI)代表其诊断性能,AUC 的比较采用 DeLong 检验,Se 和 Sp 的比较采用 χ^2 检验。NGAL 和 HCY 异常结果(计数资料)以 $n/N(\%)$ 表示,其对 NADKD 发生风险的评价采用交叉表分层风险分析,以比值比(OR)的大小表示其风险程度,OR 的比较采用 *Z* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组肾功能和脂代谢指标情况比较 SDM 组、NADKD 组和 ADKD 组脂质异常率分别为 58.3%(507 例)、52.6%(70 例)、54.8%(275 例),异常率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.603,P=0.272$)。HC 组、SDM 组、NADKD 组、ADKD 组 4 组间所有指标的水平比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。见表 2。

2.2 肾功能、脂代谢指标与 ADKD 及 NADKD 的偏相关分析 在 ADKD 试验组和 NADKD 试验组,采用多元线性回归分析肾功能、脂代谢指标水平与 ADKD 和 NADKD 的偏相关关系,除 Ure 外,其余观察指标水平与 ADKD 均呈偏相关($P<0.05$);仅 ACR、eGFR、NGAL、HCY 与 NADKD 呈偏相关($P<0.05$)。见表 3。

表 2 各组肾功能和脂代谢指标水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]							
组别	n	ACR(mg/gCr)	eGFR(mL/min/1.73 m ²)	NGAL(μ g/L)	Ure(mmol/L)	Cr(μ mol/L)	
HC 组	201	6.0(4.0,10.1)	95.3(84.5,105.0)	119.7(105.0,135.0)	5.05(4.22,6.10)	59.3(51.1,66.4)	
SDM 组	869	9.2(5.3,20.4)	96.8(82.6,111.1)	122.0(99.0,149.3)	5.32(4.52,6.47)	61.3(50.0,69.4)	
NADKD 组	133	11.9(3.2,20.2)	51.0(36.7,55.4)	216.0(191.8,314.0)	7.51(6.05,10.00)	109.5(87.4,133.9)	
ADKD 组	502	157.1(68.3,654.1)	65.9(42.3,86.2)	199.0(129.1,317.3)	6.72(5.59,9.40)	81.9(65.4,105.5)	
H		989.800	630.152	486.400	312.883	559.287	
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
组别	n	CysC(mg/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HCY(μ mol/L)
HC 组	201	0.89(0.79,0.97)	3.99(3.50,4.52)	0.93(0.75,1.19)	1.31(1.19,1.49)	2.22(1.79,2.61)	10.9(9.4,13.1)
SDM 组	869	0.89(0.76,1.03)	4.69(4.02,5.37)	1.58(1.09,2.33)	1.23(1.03,1.39)	2.70(2.11,3.37)	11.0(9.4,12.7))
NADKD 组	133	1.45(1.38,1.79)	3.67(2.76,5.33)	1.55(1.29,2.78)	1.02(0.81,1.19)	1.56(1.26,2.95)	17.0(15.1,20.5)
ADKD 组	502	1.24(1.04,1.69)	4.33(3.59,5.55)	1.50(1.08,2.43)	1.10(0.89,1.39)	2.37(1.79,3.03)	14.8(10.9,18.0)
H		696.915	108.343	191.227	130.915	116.573	333.037
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 肾功能和脂代谢指标与不同类型 DKD 的偏相关程度

指标	与 NADKD 相关性			与 ADKD 相关性		
	r_p	t	P	r_p	t	P
ACR	0.098	2.508	0.012	0.256	6.604	<0.001
eGFR	-0.199	-4.045	<0.001	-0.248	-6.375	<0.001
NGAL	0.239	4.906	<0.001	0.114	2.863	0.004
Ure	0.090	1.804	0.072	-0.057	-1.433	0.152
Cr	-0.068	-1.694	0.091	0.134	2.681	0.008
TC	-0.052	-1.041	0.298	0.124	3.115	0.002
TG	-0.067	-1.337	0.182	0.171	4.316	<0.001
HDL-C	-0.060	-1.199	0.231	-0.218	-5.582	<0.001
LDL-C	0.032	1.039	0.299	0.147	3.702	<0.001
HCY	0.108	-2.556	0.011	0.100	2.512	0.012

2.3 相关指标对 ADKD 的诊断性能 在 ADKD 试验组中,采用 ROC 曲线分析相关指标对 ADKD 的诊断性能,结果显示,TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 的 AUC 均较小($AUC=0.552\sim0.638$),临床应用价值较低;其他指标中 $AUC_{ACR}=0.890$ 最大,与 AUC_{eGFR} 比较,差异无统计学意义($Z=1.258,P=0.209$),而高于 AUC_{NGAL} ($Z=2.699,P=0.007$)、 AUC_{Cr} ($Z=3.379,P=0.001$) 和 AUC_{HCY} ($Z=7.189,P<0.001$); $AUC_{eGFR}=0.869$ 其次,与 AUC_{NGAL} 比较,差异无统计学意义($Z=1.800,P=0.072$),而高于

AUC_{Cr} ($Z=3.346,P=0.001$) 和 AUC_{HCY} ($Z=7.395,P<0.001$); $AUC_{NGAL}=0.843$ 第三,而高于 AUC_{Cr} ($Z=2.244,P=0.025$) 和 AUC_{HCY} ($Z=5.029,P<0.001$); AUC_{Cr} 高于 AUC_{HCY} ($Z=4.920,P<0.001$)。联合检测时,在 ACR+eGFR 二联检测(简称二联)的基础上,分别补充 NGAL、Cr 和 HCY 后的三联检测方式,其 AUC 均未明显增加($Z=0.551\sim1.835,P>0.05$),并且在最大 YI 时其 Se ($\chi^2=0.115\sim0.174,P>0.05$) 和 Sp ($\chi^2=0.208\sim1.011,P>0.05$) 也无明显变化。见表 4。

表 4 相关指标对 ADKD 的诊断性能($n=1\,572$)

指标	AUC(95%CI)	界值 [▲]	Se[% (95%CI)]	Sp[% (95%CI)]	YI	Z	P
ACR	0.890(0.867,0.911)	28.1 mg/gCr	79.8(76.4,82.9)	92.3(87.8,95.5)	0.721	34.177	<0.001
eGFR	0.869(0.844,0.891)	75.5 mL/min/1.73 m ²	72.1(68.4,75.6)	93.8(89.5,96.6)	0.659	28.386	<0.001
NGAL	0.843(0.816,0.867)	149.1 μg/L	75.0(71.4,78.3)	96.6(93.2,98.6)	0.716	24.686	<0.001
Cr	0.810(0.799,0.824)	71.8 μmol/L	69.1(65.3,72.7)	85.1(79.5,89.6)	0.542	22.268	<0.001
TC	0.552(0.528,0.575)	3.11 mmol/L	23.6(20.4,27.1)	94.2(92.6,95.5)	0.178	3.348	0.001
TG	0.561(0.537,0.585)	1.11 mmol/L	75.6(72.1,78.9)	34.5(31.6,37.4)	0.101	4.252	<0.001
HDL-C	0.638(0.614,0.661)	1.04 mmol/L	47.9(43.9,51.8)	78.6(76.0,81.0)	0.265	9.505	<0.001
LDL-C	0.592(0.568,0.616)	2.14 mmol/L	49.1(45.2,53.1)	70.9(68.1,73.6)	0.201	6.246	<0.001
HCY	0.744(0.713,0.773)	13.9 μmol/L	64.8(60.9,68.5)	79.8(73.7,85.0)	0.446	13.493	<0.001
二联*	0.975(0.962,0.984)	—	95.1(93.1,96.6)	92.3(87.8,95.5)	0.874	87.353	<0.001
二联+NGAL	0.979(0.967,0.988)	—	95.4(93.4,96.9)	93.3(89.0,96.3)	0.887	93.335	<0.001
二联+Cr	0.977(0.965,0.986)	—	94.7(92.7,96.4)	93.3(89.0,96.3)	0.880	88.225	<0.001
二联+HCY	0.976(0.964,0.986)	—	94.4(92.3,96.1)	92.8(88.4,95.9)	0.872	89.207	<0.001

注:▲YI最大时的界值;*即 ACR+eGFR 模式;—为无数据。

2.4 相关指标对 NADKD 的诊断性能 在 NADKD 试验组中,采用 ROC 曲线分析相关指标对 NADKD 的诊断性能, AUC_{eGFR} 最大,但与 AUC_{NGAL} 比较,差异无统计学意义($Z=1.593,P=0.111$),二者均高于 AUC_{ACR} 和 AUC_{HCY} ($Z=5.803\sim10.710,P<$

0.001)。联合检测时, $AUC_{eGFR+NGAL}$ 高于 $AUC_{eGFR+HCY}$ ($Z=3.693,P<0.001$) 和 $AUC_{二联}$ ($Z=3.677,P<0.001$);在最大 YI 时的 $Sp_{eGFR+NGAL}$ 也高于 $Sp_{eGFR+HCY}$ ($\chi^2=13.062,P<0.001$) 和 $Sp_{二联}$ ($\chi^2=$

7.892, $P=0.005$)。见表 5。

2.5 NGAL、HCY 与 NADKD 的 ACR 分层风险分析 在 NADKD 试验组中,对 NGAL 和 HCY 进行赋值:NGAL<150 $\mu\text{g/L}$ (即参考值上限)和 $\geq 150 \mu\text{g/L}$ 分别赋值为 0 和 1; HCY<15 $\mu\text{mol/L}$ 和 $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ (即高同型半胱氨酸血症决定水平)分别赋值为 0 和 1。然后以改善全球肾脏病预后组织(KDI-

GO)建议的健康人群参考上限 $\text{ACR}=10 \text{ mg/gCr}$ 为界点,进行分层风险分析,结果显示,NGAL 异常比 HCY 异常具有更大的 NADKD 风险($Z=2.727, P<0.05$),但仅在 $\text{ACR}\geq 10 \text{ mg/gCr}$ 时 OR_{NGAL} 高于 OR_{HCY} ($Z=2.457, P<0.05$),而在 $\text{ACR}<10 \text{ mg/gCr}$ 时二者差异无统计学意义($Z=1.203, P>0.05$)。见表 6。

表 5 相关指标对 NADKD 的诊断性能($n=1\,072$)

观察指标	AUC(95%CI)	界值 [▲]	Se[% (95%CI)]	Sp[% (95%CI)]	YI	Z	P
ACR	0.570(0.520,0.619)	10.4 mg/gCr	62.0(50.4,72.7)	63.1(57.6,68.3)	0.251	2.167	0.030
eGFR	0.982(0.963,0.992)	59.8 mL/min/1.73 m ²	96.2(90.3,98.2)	91.2(87.5,94.2)	0.874	96.458	<0.001
NGAL	0.969(0.957,0.978)	153.0 $\mu\text{g/L}$	93.2(87.9,97.7)	91.7(89.7,93.4)	0.849	72.618	<0.001
HCY	0.868(0.847,0.888)	13.6 $\mu\text{mol/L}$	88.0(81.2,93.0)	79.9(77.2,82.4)	0.678	19.341	<0.001
二联 [*]	0.984(0.974,0.990)	—	100.0(97.3,100.0)	93.4(92.1,94.8)	0.934	155.979	<0.001
eGFR+NGAL	0.993(0.986,0.997)	—	100.0(97.3,100.0)	96.2(94.7,97.3)	0.962	288.348	<0.001
eGFR+HCY	0.984(0.974,0.990)	—	100.0(97.3,100.0)	92.5(89.8,93.0)	0.925	112.633	<0.001

注:▲YI 最大时的界值;* 即 ACR+eGFR 模式;—为无数据。

表 6 NGAL、HCY 与 NADKD 的 ACR 分层风险分析

指标	异常[n/N(%)] [▲]		分层风险分析			
	HC+SDM	NADKD	OR	95%CI	Z	P
NGAL						
ACR<10 mg/gCr	152/696(21.8)	50/54(92.6)	43.25	15.35~121.87	7.126	<0.001
ACR $\geq$ 10 mg/gCr	63/374(16.8)	70/79(88.6)	41.28 [*]	19.41~87.80	9.663	<0.001
合计	215/1 070(20.1)	120/133(90.2)	42.10 [*]	22.71~78.05	11.879	<0.001
HCY						
ACR<10 mg/gCr	77/696(11.1)	39/54(72.2)	21.47	11.23~41.04	9.276	<0.001
ACR $\geq$ 10 mg/gCr	78/374(20.9)	61/79(77.2)	13.71	7.59~24.78	8.673	<0.001
合计	149/1 070(14.4)	100/133(75.2)	16.36	10.51~25.46	13.204	<0.001

注:▲n 为 ACR 分层后该层观察指标异常例数,N 为 ACR 分层后该层受试者总例数;* 与相同分层 OR_{HCY} 相比, $P<0.05$ 。

3 讨 论

脂质异常和肾损伤是糖尿病患者发生 DKD 最为常见的两个原因^[10]。糖尿病患者极易发生脂质异常,其发生机制在于患者胰岛素结构或功能障碍,可同时引起糖和脂质代谢异常^[11]。致动脉粥样硬化的脂质成分增加,在肾内微血管逐渐沉积,可引起动脉粥样硬化^[12]。此外,糖尿病还可直接导致肾损伤,其基本机制尚未完全阐明,但已明确患者持续高血糖状态可能会促进氧化应激、炎性反应和凋亡等过程,从而引起肾缺血/再灌注损伤及肾小管间皮损伤^[13]。然而,脂质异常和肾损伤在蛋白尿和 NADKD 发生、发展中所起的作用有无差异,尚待进一步的临床试验加以证实。

ADKD 的诊断,临床上通常首选蛋白尿作为筛查指标。本次试验发现,ACR 与 ADKD 关系最为密切,并且筛查 ADKD 时 AUC_{ACR} 最大。但是 KIDGO 指

南已经指出,清蛋白尿出现并不意味着 DKD 必然发生。原因在于:(1)清蛋白排泄会受到与肾损伤无关的因素影响,如运动、月经、感染、发热、情绪紧张、心力衰竭、糖尿病和高血压等^[2];(2)尿清蛋白检测试剂由单克隆抗体改为采用多克隆抗体,并不断改进,有可能检测出更多不同存在形式的清蛋白(包括完整清蛋白、修饰性清蛋白和清蛋白片段^[14-15]),从而导致清蛋白检测结果升高;(3)诊断清蛋白尿,ACR 水平异常需超过 3 个月,单凭 1 次 ACR 检测结果不宜进行判断。因此,ACR 应用于 DKD 诊断,还存在诸多值得注意的事项。除 KIDGO 指南推荐的 ACR 和 eGFR 外,本次试验还发现,NGAL、Cr 和 HCY 对 ADKD 也有一定的诊断性能。但是,在 ACR+eGFR 二联检测的基础上,分别补充 NGAL、Cr 或 HCY 进行联合评估,并未明显改善诊断 ADKD 的效能。由此可见,ADA 指南推荐的实验室指标——ACR 和 eG-

FR,可满足典型 DKD 筛查和诊断的要求。因此,一旦发现糖尿病患者尿蛋白增加时,宜密切关注 ACR 和 eGFR 的变化 3 个月以上,以尽早判断 DKD 的发生。

本次试验重点分析了肾功能和脂代谢指标对 NADKD 的诊断性能。结果发现,所观察的指标中仅 ACR、eGFR、NGAL、HCY 与 NADKD 关系密切 ($P<0.05$);反观实验室最常见的脂代谢指标(TC、TG、HDL-C 和 LDL-C),仅与 ADKD 相关 ($P<0.05$),而与 NADKD 均不相关 ($P>0.05$)。这一结果表明,脂质异常可能在 ADKD 的发生和发展过程中起到了不可忽视的促进作用,但在促进 NADKD 的发生和发展这个层面,则可能作用不明显;而长期被忽视的,素有“新一代胆固醇”之称的 HCY,却可能与 NADKD 的发生密切相关。最近的动物实验研究发现,在 DKD 发生、发展过程中,脂代谢具有时相差异,HCY-蛋氨酸代谢在疾病早期就已经激活,而脂肪酸代谢在疾病后期才有明显变化^[16]。因此,可以推测,HCY 可能是脂质成分中参与 NADKD 发病机制的重要物质,有可能是评价 NADKD 发生的潜在标志物。

与脂质异常比较,肾损伤在 NADKD 发生和发展中所起的作用可能更重要。研究证实,肾活检所观察到的肾小管间质和血管病变是 NADKD 不同于 ADKD 的显著特征^[17]。最近国际肾病组织调查发现,对于 eGFR 为 30~75 mL/min/1.73 m² 的糖尿病患者,肾损伤标志物水平升高可能预示在随后 3~6 个月内患者肾功能将会降低 20% 以上^[18]。这些研究结果提示肾小管损伤可能是参与 NADKD 发生的重要因素,而肾损伤标志物可能成为 NADKD 筛查体系的补充指标。目前,ADA 推荐的实验室指标只有 eGFR 能够用于 NADKD 诊断,对于病史超过 5 年的非蛋白尿糖尿病患者,当 3~6 个月内有 2~3 次出现 eGFR 低于 60 mL/min/1.73 m² 时,应考虑 NADKD 的发生。然而,在实际工作中,NADKD 患者并不一定呈现出 eGFR 持续性降低,甚至有可能在 60 mL/min/1.73 m² 上下波动,此时,应该判断 NADKD 持续存在,还是疾病已向痊愈转归一直困扰着临床医生。本次试验分层风险分析显示,NGAL 升高与 HCY 升高相比,可能导致 NADKD 发生的风险性更高,特别是在 ACR $\geq$ 10 mg/gCr 的糖尿病患者中,其 OR(95%CI) 高达 41.28(19.41~87.80);同时与 eGFR 联合 HCY 相比,eGFR 联合 NGAL 对 NADKD 具有更高的诊断性能和诊断特异度。由此可见,在 NADKD 筛查方面 NGAL 的临床应用价值比 HCY 更大,NGAL 有可能成为 NADKD 筛查的有效补充指标。

4 结 论

NADKD 可能具有不同于典型 DKD 的发病机制。典型 DKD 的发生和发展可能与脂质异常、肾损

伤均关系密切;而在 NADKD 的发生和发展中,肾损伤可能比脂质异常发挥了重要的作用。临床应早期警惕 NADKD 的发生,对 ACR $>$ 10 mg/gCr 的糖尿病患者,宜补充检测肾损伤标志物。

参考文献

- [1] KLIMONTOV V V, KORBUT A I. Normoalbuminuric chronic kidney disease in diabetes[J]. Ter Arkh, 2018, 90(10):94-98.
- [2] American Diabetes Association. 11. microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42(Suppl 1):S124-S138.
- [3] CHEN C, WANG C, HU C, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease[J]. Front Med, 2017, 11(3):310-318.
- [4] MOHAMMED E, ATRIS A, AL SALMI I, et al. Clinical and laboratory findings of patients with diabetes undergoing kidney biopsy[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2018, 29(6):1290-1302.
- [5] HIRANO T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia [J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(9):771-782.
- [6] HWANG S, PARK J, KIM J, et al. Tissue expression of tubular injury markers is associated with renal function decline in diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(12):1704-1709.
- [7] MA L, LIU Q, JIANG Y, et al. Genetically elevated circulating homocysteine concentrations increase the risk of diabetic kidney disease in Chinese diabetic patients [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4):2794-2800.
- [8] SIDDIQI Z, KAROLI R, KAUL A, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy [J]. Ann Afr Med, 2017, 16(3):101-106.
- [9] American Diabetes Association. 2. classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42(Suppl 1):S13-S28.
- [10] MOMIN M, JIA J, FAN F, et al. Relationship between plasma homocysteine level and lipid profiles in a community-based Chinese population [J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1):54-71.
- [11] FILIPPATOS T D, FLORENTIN M, GEORGOULA M, et al. Pharmacological management of diabetic dyslipidemia [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017, 10(2):187-200.
- [12] HAMMER S S, BUSIK J V. The role of dyslipidemia in diabetic retinopathy [J]. Vision Res, 2017, 139:228-236.
- [13] GONG D J, WANG L, YANG Y Y, et al. Diabetes aggravates renal ischemia and reperfusion injury in rats by exacerbating oxidative stress, inflammation, and apoptosis [J]. Ren Fail, 2019, 41(1):750-761.
- [14] DONADIO C, TOGNOTTI D, DONADIO E. Albumin modification and fragmentation in renal disease [J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(3/4):391-395. (下转第 1953 页)

质激素的大量分泌。本研究结果显示,与对照组比较,GAD 组 Cor 水平相对较高,重度焦虑组患者 Cor 水平上升更为明显,考虑与 GAD 患者有较高的应激水平,焦虑能够引起 HPA 轴过度激活,促进 Cor 分泌有关。相关研究认为,Cor 的增加能够抑制海马神经元突触传递及树突萎缩,从而影响患者的执行功能及记忆力^[18]。本研究还发现,Cor 与总延迟正确数、无延迟正确数、总延迟反应时间、无延迟反应时间有明显的相关性,提示其与患者记忆功能下降有关。

4 结 论

血浆 GDNF、NPY 及 Cor 水平与初诊 GAD 的焦虑程度和记忆功能相关,其水平的检测有望用于诊断 GAD,但需大样本的研究进一步证实。

参考文献

[1] 崔克. 焦虑障碍患者焦虑素质及临床特征相关性研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24(4): 302-304.

[2] 杨晓琴, 黄霞飞, 郭洪林, 等. 外周血 C 反应蛋白、白介素及神经递质检测对初诊广泛性焦虑障碍患者记忆功能的临床意义[J]. 海南医学, 2018, 29(5): 606-608.

[3] TORPY J M, BURKE A E, GOLUB R M. Generalized anxiety disorder[J]. J Am Med Assoc, 2016, 305(5): 522-526.

[4] SOARES A T, ANDREAZZA A C, REJ S, et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor in older adults with bipolar disorder[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2016, 24(8): 596-601.

[5] 周田田, 陆晓姿, 牛娟, 等. 广泛性焦虑障碍病人心理健康水平与血浆皮质醇关系[J]. 齐鲁医学杂志, 2015, 30(1): 62-63.

[6] 戴云飞, 肖泽萍. 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版与国际疾病分类第 10 版的比较[J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(6): 426-427.

[7] 叶刚, 汤臻, 潘明志, 等. 初诊广泛性焦虑障碍患者外周血 C-反应蛋白、白细胞介素-6 水平与记忆功能的相关性[J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(3): 293-296.

[8] VYTAL K E, ARKIN N E, OVERSTREET C, et al. Induced-anxiety differentially disrupts working memory in

generalized anxiety disorder[J]. BMC Psychiatry, 2016, 16: 62-69.

[9] 童梓顺, 肖攀攀, 刘赞. 广泛性焦虑症首次发病患者治疗前后前额叶皮质及海马神经生化物质的变化[J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25(1): 23-26.

[10] MANSUR R B, SANTOS C M, RIZZO L B, et al. Brain-derived neurotrophic factor, impaired glucose metabolism, and bipolar disorder course[J]. Bipolar Disorders, 2016, 18(4): 373-378.

[11] 周蓉, 孙剑, 汪卫华, 等. 精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子、胶质源性神经营养因子水平变化[J]. 山东医药, 2018, 58(11): 58-60.

[12] NEWTON D F, NAIBERG M R, ANDREAZZA A C, et al. Association of lipid peroxidation and brain-derived neurotrophic factor with executive function in adolescent bipolar disorder[J]. Psychopharmacology, 2017, 234(4): 1-10.

[13] 徐亚辉, 王瑛, 刘晖, 等. 酒依赖患者神经肽 Y 与焦虑、抑郁及渴求的相关性[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(11): 690-693.

[14] 周田田, 孔伶俐, 刘春文. 广泛性焦虑障碍患者人格特征与血浆皮质醇水平的相关研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(12): 1113-1116.

[15] 廖继武, 杨海华, 王丝丝, 等. 广泛性焦虑障碍血浆神经肽 Y、P 物质水平及相关因素分析[J]. 广东医学, 2019, 40(7): 140-143.

[16] 崔利军, 崔伟, 马小红, 等. 头发、血浆皮质醇水平变化与抑郁症的相关性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(1): 43-47.

[17] WINTERDAHL M, MIANI A, VERCOE M J, et al. Vulnerability to psychogenic non-epileptic seizures is linked to low neuropeptide Y levels[J]. Stress, 2017, 20(6): 589-597.

[18] ROSNICK C B, WETHERELL J L, WHITE K S, et al. Cognitive-behavioral therapy augmentation of SSRI reduces cortisol levels in older adults with generalized anxiety disorder; a randomized clinical trial[J]. J Consul Clin Psychol, 2016, 84(4): 345-352.

(收稿日期: 2020-01-05 修回日期: 2020-03-14)

(上接第 1949 页)

[15] MAGALHÃES P, MISCHAK H, ZÜRBIG P. Urinary proteomics using capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry for diagnosis and prognosis in kidney diseases[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2016, 25(6): 494-501.

[16] KIM N H, HYEON J S, KIM N H, et al. Metabolic changes in urine and serum during progression of diabetic kidney disease in a mouse model[J]. Arch Biochem Biophys, 2018, 646: 90-97.

[17] EKINCI E I, JERUMS G, SKENE A, et al. Renal struc-

ture in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function[J]. Diabetes Care, 2013, 36(11): 3620-3626.

[18] COLOMBO M, LOOKER H C, FARRAN B, et al. Serum kidney injury molecule 1 and β_2 -microglobulin perform as well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2019, 62(1): 156-168.

(收稿日期: 2019-12-16 修回日期: 2020-03-15)