

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.22.005

2 型糖尿病肾病不同分期尿液脂联素变化及相关因素*

瞿文娟¹,程昌琴¹,杨若梅¹,蒋先淑¹,李志勇^{1△},杨刚毅²,李 伶³(1. 重庆医科大学附属永川医院内分泌科,重庆 402160;2. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科,重庆 400010;
3. 重庆医科大学检验系临床生化教研室和教育部实验诊断重点实验室,重庆 400016)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病肾病(DN)不同分期尿脂联素(UAPN)的变化及相关因素。**方法** 选择 2013 年在重庆医科大学附属永川医院住院的 119 例 2 型糖尿病肾病者为研究对象,根据 24 h 尿蛋白排泄量(UAER)将其分为尿蛋白正常组、微量蛋白尿组和大量蛋白尿组,并选取 45 例健康体检者作为健康对照组。比较各组 UAPN 水平的变化情况,同时分析患者 UAPN 与各参数之间的关系。**结果** 正常蛋白尿组的 UAPN 明显低于微量蛋白尿组和大量蛋白尿组($P<0.01$);微量蛋白尿组的 UAPN 明显低于大量蛋白尿组($P<0.01$),而明显高于健康对照组($P<0.01$);大量蛋白尿组的 UAPN 明显高于健康对照组($P<0.01$)。多元线性回归结果显示,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、UAER 均对患者的 UAPN 产生不同程度的影响。**结论** DN 患者 UAPN 水平与 2 型糖尿病肾病有关,其水平增高与 HDL-C、FPG、HbA1c、UAER 有关。

[关键词] 糖尿病,2 型;糖尿病肾病;脂联素;白蛋白尿**[中图分类号]** R587.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)22-3040-03

Changes of urine adiponectin levels and relevant factors in the population with different stage of diabetic nephropathy*

Qu Wenjuan¹,Chen Changqin¹,Yang Ruomei¹,Jiang Xianshu¹,Li Zhiyong^{1△},Yang Gangyi²,Li Ling³(1. Department of Endocrinology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China;
2. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China;
3. Department of Clinical Biochemistry, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate urine adiponectin changes and related factors in different stage of type-2 diabetic nephropathy. **Methods** A total of 119 DN patients admitted to the Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University in 2013 were selected. The general indices and laboratory examination results were retrospectively analyzed. 119 type-2 diabetic nephropathy patients were divided into normal Proteinuria group, micro-Proteinuria group, macro-Proteinuria group, according to urine albumin excretion rate in 24 hours. 45 health subjects from Physical examination center were enrolled as normal group. The UAER of the three groups were compared and the correlation between each index and UAER was analyzed. **Results** Urine adiponectin levels in normal Proteinuria group was significantly lower than micro-Proteinuria group($P<0.01$) and macro-Proteinuria group($P<0.01$). Urine adiponectin levels in micro-Proteinuria group was significantly lower than macro-Proteinuria group ($P<0.01$) and higher than normal group($P<0.01$). Urine adiponectin levels in macro-Proteinuria group were significantly higher than normal group($P<0.01$). Multiple linear regression analysis showed that HDL-C, FPG, HbA1c and UAER had effects on the levels of Urine adiponectin. **Conclusion** Urinary adiponectin levels are associated with type 2 diabetic nephropathy, and which was related with HDL-C, FPG, HbA1c and UAER.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; diabetic nephropathies; adiponectin; albuminuria

近年来,我国糖尿病发病率逐渐增高,其相关并发症对患者的生命健康有着严重的威胁^[1]。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者最重要的并发症之一,发病率呈逐年上升趋势,目前已成为终末期肾脏病的第 2 位原因,仅次于各种肾小球肾炎^[2-3]。DN 是由于长期高血糖对大血管和微血管的损伤,使肾功能受到影响,主要表现为系膜扩张、胞外基质增生及肾小球基底膜增厚,致肾小球的高滤过^[4-5],且多种细胞因子网络激活后对肾脏也造成了严重的伤害^[6]。脂联素是脂肪细胞合成和分泌的脂肪细胞因子^[7],与 DN 的发生、发展密切相关^[8-9]。研究表明,尿脂联素(UAPN)可以反映肾小球早期损害^[10],并可作

为 2 型糖尿病血管损伤的独立预测因子^[11]。但国内外未见 UAPN 与 DN 的关系及相关因素的报道。本研究拟通过对不同阶段 DN 患者 UAPN 水平的变化及相关实验室检查指标的观察,探讨在 DN 病程演变过程中 UAPN 的水平变化及其相关因素,为 DN 的诊断、治疗提供新的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择重庆医科大学附属永川医院就诊的 2 型糖尿病患者共 119 例,根据 24 h 尿蛋白排泄量分为 3 组:尿蛋白正常组[尿清蛋白排泄率(UAER) <30 mg/24 h]45 例;微量蛋白尿组(UAER 30~300 mg/24 h)49 例;大量蛋白尿组

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81070640,30971388)。 作者简介:瞿文娟(1982-),主治医师,本科,从事内分泌与代谢性疾病研究。 △ 通讯作者,E-mail:lzy_333529@sohu.com。

(UAER \geq 300 mg/24 h)25 例。所有患者均无糖尿病酮症、心力衰竭、泌尿系感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病及其他肾脏病变。血清谷氨酸脱羧酶抗体(GADAb)、血清胰岛细胞抗体(ICA)均阴性。健康对照组 45 例,为重庆医科大学附属永川医院体检的健康体检者,排除糖尿病及其他重要脏器病变,尿微量清蛋白在正常范围,肾功能正常。

1.2 方法

1.2.1 一般数据收集 记录所有受试者一般指标:性别、年龄、患病年限、腰臀比(WHR)和 BMI 等情况。腰围测定方法:患者取直立位,双脚站立分开约 25 cm 左右,取肋骨上缘与 12 肋下缘为中线,用软尺环绕连线中点一圈。臀围的测定方法:患者保持上体直立,观察被测者臀部最突出部位测量。WHR=腰围/臀围。

1.2.2 主要试剂及测定方法 患者于空腹 8~12 h 晨取肘静脉血,立即检测空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血肌酐(SCr)、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)等指标。血糖采用葡萄糖氧化酶法;UAPN 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定(试剂盒由德国 R&D 公司提供);血脂测定采用免疫浊度法;HbA1c 测定采用亲和层析微柱法;UAER 测定:所有患者均于取血前 1 天早上 7 点开始留取 24 h 尿,混匀后记录总量,用放射免疫法测定尿清蛋白浓度,并计算 UAER。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 进行分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料用频数和百分比表示,多组间比较采用方差分析法,其两两比较采用 LSD 法,UAPN 与其他测定指标的关系采用多元线性回归分析法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结 果

2.1 临床资料比较 4 组病程和 BMI 组间差异有统计学意义($P=0.0002$),见表 1。

表 1 4 组受试者基本临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

指标	尿蛋白正常组 (n=45)	微量蛋白尿组 (n=49)	大量蛋白尿组 (n=25)	健康对照组 (n=45)
性别(男/女)	22/23	21/28	11/14	22/23
年龄(岁)	62 \pm 11	60 \pm 13	62 \pm 7	61 \pm 6
病程(年)	3.3 \pm 2.1	3.9 \pm 3.0	6.2 \pm 3.3	—
WHR	0.95 \pm 0.03	0.95 \pm 0.02	0.97 \pm 0.03	0.95 \pm 0.05
BMI(kg/m ²)	24.22 \pm 2.62	23.45 \pm 2.89	25.24 \pm 2.29	22.32 \pm 2.51

—:无数据。

2.2 各组 UAPN、空腹血糖等指标比较 尿蛋白正常组、微量蛋白尿组、大量蛋白尿组和健康对照组的 DBP、LDL-C 差异没有统计学意义($P>0.05$),其他指标差异均有统计学意义($P<0.01$)。其中,正常蛋白尿组的 UAPN 明显低于微量蛋白尿组和大量蛋白尿组($P<0.01$);微量蛋白尿组的 UAPN 明显低于大量蛋白尿组($P<0.01$),而明显高于健康对照组($P<0.01$);大量蛋白尿组的 UAPN 明显高于健康对照组($P<0.01$),见表 2。

2.3 多元线性回归分析 以 UAPN 作为因变量,将可能影响 UAPN 的因素 FPG、HbA1c、UAER 和 HDL-C 引入方程,提示以上 4 个因素均对 UADP 有影响($P<0.01$),影响程度大小排序为 HDL-C、FPG、HbA1c、UAER,见表 3。

表 2 4 组受试者 UAPN、空腹血糖等指标的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	尿蛋白正常组(n=45)	微量蛋白尿组(n=49)	大量蛋白尿组(n=25)	健康对照组(n=45)	F	P
SBP(mm Hg)	122.00 \pm 9.00	123.00 \pm 11.00	127.00 \pm 14.00	116.00 \pm 11.00	6.15	<0.01
DBP(mm Hg)	73.00 \pm 7.00	73.00 \pm 7.00	74.00 \pm 10.00	70.00 \pm 10.00	1.68	>0.05
FPG(mmol/L)	11.10 \pm 5.30	12.10 \pm 6.40	12.30 \pm 7.30	4.80 \pm 0.46	19.19	<0.01
HbA1c(%)	8.40 \pm 2.20	9.00 \pm 2.30	8.60 \pm 2.50	5.30 \pm 0.50	32.60	<0.01
hs-CRP	7.30 \pm 4.50	7.50 \pm 5.30	7.30 \pm 4.50	1.05 \pm 0.56	25.52	<0.01
TG(mmol/L)	2.00 \pm 1.14	2.52 \pm 1.67	2.65 \pm 1.95	1.17 \pm 1.13	8.62	<0.01
TC (mmol/L)	5.07 \pm 1.56	5.17 \pm 1.51	5.15 \pm 1.84	4.12 \pm 0.60	5.68	<0.01
HDL-C(mmol/L)	1.19 \pm 0.31	1.15 \pm 0.23	1.12 \pm 0.37	1.41 \pm 0.25	8.94	<0.01
LDL-C(mmol/L)	2.69 \pm 0.83	2.81 \pm 0.77	2.90 \pm 0.99	2.56 \pm 0.33	1.47	>0.05
SCr (mL/min)	67.80 \pm 20.80	83.10 \pm 20.70	94.70 \pm 29.40	66.00 \pm 14.00	14.49	<0.01
UAPN(μ g/mL)	5.20 \pm 1.30	7.10 \pm 3.00	10.40 \pm 3.40	5.20 \pm 2.30	28.82	<0.01
UAER(mg/24 h)	7.20 \pm 5.90	82.80 \pm 46.70	1 093.40 \pm 400.40	7.10 \pm 6.80	323.17	<0.01

SBP:收缩压;DBP:舒张压。

表 3 UAPN 相关因素的回归分析

变量名	非标准化系数		标准化系数	t	P	偏回归系数 95%CI
	偏回归系数	标准误	标准化回归系数			
常数项	4.789 81	0.188 22	0	25.45	<0.01	4.416 95~5.162 67
FPG	0.499 92	0.016 28	0.962 18	30.70	<0.01	0.467 66~0.532 17

续表 3 UAPN 相关因素的回归分析

变量名	非标准化系数		标准化系数		t	P	偏回归系数 95%CI
	偏回归系数	标准误	标准化回归系数				
HbA1c	0.999 73	0.0427 6	0.716 35		23.38	<0.01	0.915 03~1.084 44
UAER	0.003 33	0.000 02	0.483 75		135.99	<0.01	0.003 28~0.003 38
HDL-C	-11.364 98	0.109 08	-1.036 7		-104.19	<0.01	-11.581 08~-11.148 89

3 讨 论

早期 DN 血管损害的特征之一是血管内皮功能损害,脂联素可以通过减少肾小管内 hs-CRP 引起的炎症反应,减轻肾脏白细胞导致的细胞黏附,来达到减少肾脏皮质的氧化应激和内皮素产生的目的^[12]。很多试验致力于研究血清脂联素在 DN 患者血浆中的变化,但目前对于 UAPN 在 DN 患者中的变化及相关因素报道较少。

本试验研究不同时期 DN 患者尿中 UAPN 水平的变化,探寻其与各个指标间的关系。发现随着 DN 的加重,UAPN 水平逐渐增高,一定程度说明了 UAPN 与 DN 的发展有关,但 UAPN 水平在 DN 发展过程中,是代偿性增高还是增高后加重 DN 的病情,即这两者的因果关系尚待进一步阐明。另外有研究发现,随着 DN 的加重,血脂联素逐渐增高,所以推测 UAPN 的增高可能与循环中的脂联素增加有关^[13]。

本研究分析了 DN 患者一般资料及相关实验室检查指标与 UAPN 水平的相关性,发现 UAPN 水平与 FPG、HbA1c、UAER 呈明显正相关,另外以 UAPN 作为因变量进行多元线性回归分析,提示 HDL-C、FPG、HbA1c、UAER 对尿脂联素 UAPN 有影响,这与 Jeon 等^[14]的研究结果血脂联素水平与 FPG、HbA1c 呈正相关相似。本试验中测得 HDL-C 为 UAPN 的影响因素,且与 UAPN 水平呈负相关与 Jeon 得出 UAPN 与 HDL-C 呈正相关的结果相反。众所周知,HDL-C 具有对抗动脉粥样硬化形成的作用,是一种血管保护因子,随着后期动脉粥样硬化加重而逐渐下降^[15];而血脂联素是血管损伤的预测因子,在 DN 中的水平随着肾脏血管损伤的程度加重而增加,故可以推测 UAPN 水平与 HDL-C 呈负相关的原因,但是 UAPN 与血脂的关系及作用机制需要进一步研究。

根据以上的研究结果可以推测,UAPN 很可能是 DN 的特异性生物学检测指标,同时以其取材容易、无痛的优势,易于被人们接受,有可能为 DN 患者的诊断与治疗提供新的方向。

参考文献

[1] Bi Y, Xu Y, Ning G. Prevalence of diabetes in Chinese adults—reply[J]. JAMA, 2014, 311(2):200-201.
 [2] Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. US renal data system 2010 annual data report[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 57(1 Suppl 1):e1-526.
 [3] Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Incidence of end-stage renal disease attributed to diabetes among persons with diagnosed diabetes—United States and Puerto Rico, 1996-2007[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010, 59(42):1361-1366

[4] 邹万忠. 糖尿病肾病的病理与分型[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(6):423-425.
 [5] 李琳. 从纤维化到硬化——糖尿病肾病肾小球硬化症的发病机制[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(6):459-460.
 [6] Kanwar YS, Sun L, Xie P, et al. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy[J]. Annu Rev Pathol, 2011, 6:395-423.
 [7] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors[J]. Endocr Rev, 2005, 26(3):439-451.
 [8] Guo LL, Pan Y, Jin HM. Adiponectin is positively associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetic nephropathy and effects of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(6):1876-1883.
 [9] Cai Y, Zeng T, Chen L. Association of adiponectin polymorphisms with the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. J Diabetes, 2015, 7(1):31-40.
 [10] Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(5):1645-1656.
 [11] Von Eynatten M, Liu D, Hock C, et al. Urinary adiponectin excretion: a novel marker for vascular damage in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2009, 58(9):2093-2099.
 [12] Ouedraogo R, Gong Y, Berzins B, et al. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo[J]. J Clin Invest, 2007, 117(6):1718-1726.
 [13] Koshimura J, Fujita H, Narita T, et al. Urinary adiponectin excretion is increased in patients with overt diabetic nephropathy[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 316(1):165-169.
 [14] Jeon WS, Park JW, Lee N, et al. Urinary adiponectin concentration is positively associated with micro- and macrovascular complications[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12:137.
 [15] 谭迎, 田迪, 冯岚, 等. 高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化的免疫新机制[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(1):95-97.