

• 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.035

糖尿病伴慢性肾脏病的临床病理分析

黄莉¹, 张燕飞²

(1. 广西医科大学第一附属医院肾内科, 南宁 530021; 2. 广西医科大学研究生学院, 南宁 530021)

[摘要] **目的** 回顾性分析 100 例糖尿病患者的临床表现及肾脏病理类型, 探讨肾穿刺活检对糖尿病伴慢性肾脏病的诊断价值。**方法** 选择自 2004 年 12 月至 2014 年 12 月在广西医科大学第一附属医院住院的 100 例糖尿病患者, 符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准, 并行肾活检检查。按肾脏病理结果分为糖尿病肾病(DN)组(33 例), 非糖尿病肾病(NDRD)组(67 例), 比较其一般临床资料、实验室检查及病理。**结果** 两组患者年龄、男女比例、体质量指数、合并冠心病例数、舒张压差异无统计学意义; DN 组糖尿病病程长于 NDRD 组($P=0.000$), DN 组收缩压高于 NDRD 组($P=0.006$)。DN 组合并蛋白尿比例大于 NDRD 组($P=0.000$), 尿蛋白定量高于 NDRD 组($P=0.020$), 合并大量蛋白尿比例高于 NDRD 组($P=0.018$), 血清肌酐高于 NDRD 组($P=0.007$)。两组并发糖尿病周围神经病变比例比较差异无统计学意义, DN 组合并糖尿病性视网膜病变比例高于 NDRD 组($P=0.000$)。糖尿病病程、收缩压、合并糖尿病性视网膜病变是糖尿病肾病的危险因素。**结论** 肾活检病理检查是鉴别 DN 与 NDRD 最重要方法, 特别是糖尿病病程短, 出现蛋白尿而无糖尿病性视网膜病变的患者。

[关键词] 糖尿病; 糖尿病肾病; 非糖尿病肾病; 肾活检

[中图分类号] R587.1; R692.3+9; R365

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4572-03

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见的微血管病变, 是慢性肾脏病(CKD)的一种重要类型, 是导致终末期肾脏病(ESRD)的常见原因; 随着肾活检术的开展, 已发现部分糖尿病患者的肾脏损害与糖尿病无关, 且部分患者在诊断糖尿病的同时可能已经合并其他肾脏病变, 即非糖尿病肾病(NDRD), NDRD 主要指糖尿病合并原发性肾小球疾病; 因 DN 与 NDRD 的发病机制、临床表现、治疗方案及预后均有较大差异, 因此, 能否准确诊断 DN 与 NDRD 直接关系到患者的后续治疗及疾病预后。近年提出了糖尿病伴 CKD 的新概念, 糖尿病伴 CKD 包括 DN 及 NDRD, 旨在重视 DN 与 NDRD 的鉴别, 本文拟对 100 例临床诊断糖尿病, 同时行肾活检术的患者的临床表现、实验室检查及肾脏病理特点进行分析, 探讨糖尿病伴 CKD 的病理特点及肾活检对糖尿病伴 CKD 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析于 2004 年 12 月 1 日至 2014 年 12 月 1 日在广西医科大学第一附属医院住院的 100 例糖尿病患者(男 68 例, 女 32 例), 纳入的病例均符合以下标准: (1) 符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准; (2) 同时行 B 超引导下肾活检术, 患者的临床及病理资料完整。依据肾活检病理结果将 100 例糖尿病患者分为 DN 组, NDRD 组。其中 DN 组患者 33 例(男 25 例, 女 8 例), NDRD 组患者 67 例(男 43 例, 女 24 例)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 统计两组患者的年龄、性别、身高、体质量、糖尿病病程、收缩压、舒张压、是否合并冠心病(CHD), 描述分析其分布情况。计算体质量指数(BMI)=[体质量(kg)/身高²(m²)]。

1.2.2 实验室资料 收集患者入院时的实验室检查结果: 尿蛋白定性、24 h 尿液蛋白定量、尿红细胞位相、血清肌酐、糖化血红蛋白(HbA1c)。

1.2.3 糖尿病其他并发症 是否合并糖尿病性视网膜病变(DR)及糖尿病周围神经病变(DPN)。

1.2.4 肾组织活检术 经 B 超引导下肾穿刺活检所得肾组织常规行光镜检查、免疫病理、电镜检查。采用半定量方法对系膜细胞增生程度、肾小管和间质病变范围、炎细胞浸润程度、小血管病变进行分析。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件分析资料, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异采用秩和检验; 计数资料用构成比、率表示, 组间差异采用 χ^2 检验; 疾病的危险因素分析采用二分类非条件 Logistic 回归分析。按 $\alpha=0.05$ 检验水准, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 比较两组患者年龄、男女比例、BMI、合并冠心病情况及舒张压比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); DN 组 DM 病程较 NDRD 组长, 收缩压的数值较 NDRD 组高, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别(男/女)	糖尿病病程(月)	BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	冠心病(n)	收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)
DN 组	33	51.76 \pm 7.93	25/8	52.69*	23.8 \pm 2.68	2	153.9 \pm 26.46*	81.88 \pm 17.60
NDRD 组	67	54.2 \pm 10.68	43/24	22.50	25.0 \pm 4.38	3	140.7 \pm 22.53	81.72 \pm 13.70
Z/ χ^2		-0.284	1.362	-3.670	-1.084	0.117	-2.757	-0.521
P		0.199	0.243	0.000	0.278	0.733	0.006	0.602

*: $P<0.05$, 与 NDRD 组比较。

表 2 两组患者实验室检测结果比较

组别	n	尿蛋白定性 [n(%)]	尿蛋白定量 (mg/24 h)	大量蛋白尿 [n(%)]	肾小球源性血尿 [n(%)]	糖化血红蛋白 ($\bar{x} \pm s, \%$)	血清肌酐 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)
DN 组	33	33(100)*	8 763*	19(57.5)*	1(3)	7.75±2.16	217.27±161.01*
NDRD 组	67	61(91)	5 058	22(32.8)	8(12)	7.41±2.63	153.01±125.08
Z/ χ^2		4.992	-2.776	5.594	2.143	-1.756	-2.608
P		0.025	0.006	0.018	0.143	0.079	0.007

*: P<0.05, 与 NDRD 组比较。

2.2 实验室检测结果 DN 组合并蛋白尿比例较 NDRD 组高、尿蛋白程度较 NDRD 组重、血清肌酐高于 NDRD 组, 差异有统计学意义 (P<0.05); 两组合并肾小球源性血尿的比例、糖化血红蛋白比较, 差异无统计学意义 (P>0.05), 见表 2。

2.3 糖尿病其他并发症 两组合并 DR 比例、合并 DPN 比例比较, 合并 DPN 比例差异无统计学意义 (P>0.05); DN 组合并 DR 比例大于 NDRD 组, 差异有统计学意义 (P<0.05), 见表 3。

表 3 两组患者其他并发症比较[n(%)]

组别	n	糖尿病性视网膜病变	糖尿病周围神经病变
DN 组	33	15(45)*	4(12)
NDRD 组	67	4(6)	2(3)
χ^2		15.623	1.853
P		0.000	0.173

*: P<0.05, 与 NDRD 组比较。

2.4 糖尿病并 DN 影响因素 Logistic 回归分析 以 DN 为应变量, 以糖尿病病程、收缩压、合并 DR、糖化血红蛋白、尿蛋白定量、血清肌酐为自变量, 进行二分类非条件 Logistic 回归分

析, 结果表明: 糖尿病病程、收缩压、合并 DR 是 DN 的危险因素, 见表 4。

表 4 糖尿病并 DN 影响因素的 Logistic 回归分析

项目	β	S.E	Wald	OR	P
糖尿病病程	0.012	0.006	3.671	1.012	0.005
收缩压	0.027	0.012	5.115	1.004	0.024
合并 DR	-2.213	0.645	11.436	0.030	0.001
糖化血红蛋白	0.097	0.092	1.108	0.920	0.293
尿蛋白定量	-19.864	13583.104	0.000	0.000	0.999
血清肌酐	0.002	1.844	1.214	0.999	0.270

2.5 肾组织活检

2.5.1 光镜结果 两组患者肾活检光镜检查结果比较, DN 组肾小球球性硬化比例高于 NDRD 组, 系膜细胞增生程度重于 NDRD 组, 肾小管和间质的病变范围较 NDRD 组广泛, 肾间质炎细胞浸润程度重于 NDRD 组, 小血管病变比例高于 NDRD 组, 差异有统计学意义 (P<0.05), 见表 5。

表 5 两组患者肾活检光镜检查结果

组别	n	肾小球总数 (n)	肾小球球性 硬化比例(%)	肾小球节段性 硬化比例(%)	系膜细胞 增生(+)	肾小管和间质 病变范围(+)	肾间质炎 细胞浸润(+)	小血管 病变比例(%)
DN 组	33	18	33.5*	3.5	1.515*	1.515*	1.515*	69.6*
NDRD 组	67	15	17.4	3.9	1.000	1.089	1.089	23.8
Z		-1.218	-3.553	-0.371	-4.222	-4.487	-2.565	19.509
P		0.223	0.000	0.711	0.000	0.000	0.010	0.000

*: P<0.05, 与 NDRD 组比较。

2.5.2 DN 组病理类型 弥漫性肾小球硬化型 21 例(56%), 结节硬化性肾小球硬化型有 12 例(36%)。

2.5.3 NDRD 组病理类型 原发性肾小球疾病有 62 例(92.5%), 具体病理类型统计结果见表 6, 原发性肾小球疾病中以膜性肾病及 IgA 肾病为主, 见表 6。

表 6 NDRD 组肾活检病理

病理类型	n	比例(%)
原发性肾小球疾病	62	92.5
轻微肾小球病变	5	7.5
局灶节段性病变	9	13.9
弥漫性肾小球肾炎	37	55.2
膜性肾病	23	34.3

续表 6 NDRD 组肾活检病理

病理类型	n	比例(%)
增生性肾炎	7	10.4
硬化性肾小球肾炎	7	10.4
IgA 肾病	11	16.4
良性小动脉性肾硬化症	2	3.0
代谢疾病所致的肾小球病变	3	4.5
肾淀粉样变	1	1.5
肥胖相关性肾小球病	1	1.5
酒精性肾病	1	1.5

3 讨论

蛋白尿及肾功能减退是糖尿病进展到 DN 的重要临床表现, 但并非所有出现蛋白尿或肾功能减退的糖尿病患者就是

DN, Prakash 等^[1]指出随着肾活检术的开展,已发现部分糖尿病患者的肾脏损害与糖尿病无关,且部分患者在诊断糖尿病的同时可能已经合并其他肾脏病变。本研究纳入的 100 例糖尿病患者,经肾活检病理明确诊断 NDRD 的患者有 67 例(67%),与 Prakash 等^[1]研究结果较一致;NDRD 组平均糖尿病病程为 22.5 个月,而平均糖尿病病程达 52.6 个月, DN 组糖尿病病程长于 NDRD 组,这与 Soni 等^[2]的研究结果一致,戴或君等^[3]研究也显示糖尿病病程是 DN 发生与否的危险因素。因此糖尿病病程短且合并蛋白尿要排除 NDRD 的可能^[4]。由于 DN 晚期往往出现大量蛋白尿,甚至达到肾病综合征水平,本研究资料显示, DN 组合并蛋白尿的程度重于 NDRD 组, DN 组肾功能损害的程度重于 NDRD 组, DN 组平均血清肌酐 217 $\mu\text{mol/L}$, 高于 NDRD 组 153 $\mu\text{mol/L}$, 这与 Soni 等^[2]的研究结果一致,可能与纳入的 DN 患者大多为 DN 晚期患者有关。

糖尿病性视网膜病变是糖尿病的微血管并发症之一,长期慢性高血糖是其发病基础,其病理主要表现为毛细血管基底膜增厚^[5]。病程长、高收缩压的 2 型糖尿病患者,微血管病变发生的越多^[6]。徐亚兰^[7]在 2 型糖尿病肾脏损害与糖尿病性视网膜病变相关性的临床和病理研究中指出,蛋白尿与糖尿病性视网膜病变之间存在相关性,对于具有显性清蛋白尿的 2 型糖尿病患者,糖尿病性视网膜病变与 DN 明显相关,推测糖尿病性视网膜病变与 DN 之间可能具有相同的发病机制。本次研究提示 DN 组合并糖尿病性视网膜病变患者比例大于 NDRD 组,且糖尿病患者合并糖尿病性视网膜病变是 DN 的危险因素,进一步提示对于无糖尿病性视网膜病变的糖尿病患者,如出现显性清蛋白尿,建议行肾活检明确诊断。

KDOQI 指出强化降压更有效延缓肾小球滤过率下降(血压控制在 140/80 mm Hg 较为适宜),肾脏终点事件与治疗后收缩压水平正相关,收缩压较舒张压更容易损害肾功能^[8]。本研究结果显示 DN 组收缩压高于 NDRD 组,回归分析显示收缩压是 DN 的危险因素。肾脏专科临床医师应更加积极地控制 DN 患者的收缩压,以减轻因收缩压过高导致的肾功能损害。

血尿是肾脏疾病常见的临床表现,特别是肾小球肾炎,其血尿常为无痛性、全程性血尿,血尿伴有大量蛋白尿多提示肾小球源性。肾小球源性血尿产生的主要机制为肾小球基底膜断裂,红细胞通过该断裂缝时受血管压力挤压受损,而 DN 的病理表现为基底膜增厚,因此临床 DN 患者较少出现血尿。若 2 型糖尿病患者病程小于 10 年,出现非均一性红细胞血尿或棘形红细胞血尿时,倾向于诊断 NDRD^[9]。本资料两组患者肾小球源性血尿情况比较,差异无统计学意义,这可能与本组资料 NDRD 组病理类型以膜性肾病为主有关。

NDRD 的种类有很多,几乎包括了所有的原发性肾小球疾病;系统性疾病所致肾小球肾炎,如狼疮性肾炎、过敏性紫癜肾炎;除 DN 以外的其他代谢性疾病所致肾小球肾炎,如肾淀粉样变、肥胖相关性肾小球肾炎;还包括良性小动脉性肾硬化症,即高血压性肾病等继发性肾小球肾炎。本组资料中 NDRD 组原发性肾小球疾病有 62 例,其中膜性肾病 23 例,这与 Yang 等^[10]研究结果一致;IgA 肾病次之,有 11 例,这与毕慧欣等^[11]的研究结果一致。本组研究资料显示 NDRD 其平均年龄为 51.76 岁,与临床膜性肾病好发于中年人这一流行病学结果一致。

DN 的肾脏病理类型分为结节性肾小球硬化型、弥漫性肾

小球硬化型及渗出性病变。本研究资料显示 DN 的病理类型以弥漫性肾小球硬化型常见(64%)。DN 肾脏病理分型与预后有直接关系,吴雪怡等^[12]的研究提示病理类型为典型糖尿病肾小球病、肾小球基底膜增厚、血管及小管间质病变严重等病理表现是肾脏结局事件的危险因素,但只有系膜体积分数是独立于 CKD 分期、尿蛋白及年龄的肾脏预后的预测因素。本资料 DN 组肾小球球性硬化比例(33.5%)较 NDRD 组高(17.4%),系膜细胞增生程度较 NDRD 组严重,肾小管间质的病变范围较 NDRD 组广泛,小血管硬化也较 NDRD 组严重,可能与纳入的 DN 患者大多为 DN 晚期患者有关,病程长,临床表现重有关。

本研究资料显示,糖尿病病程的长短、出现蛋白尿或肾功能损害时是否合并糖尿病性视网膜病变是鉴别 DN 与 NDRD 的重要临床指标,对于糖尿病病程短、出现血尿或者蛋白尿而无糖尿病性视网膜病变的患者及时行肾活检有助于明确诊断、及时治疗;因此肾活检对糖尿病伴慢性肾脏病的诊断具有重要价值。

参考文献

- [1] Prakash J, Sen D, Kumar NS. Non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Assoc Physicians India, 2001, 49(3): 415-420.
- [2] Soni SS, Gowtishankar S, Kishan AG, et al. Non-diabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus[J]. Nephrology, 2006, 11(6): 533-537.
- [3] 戴或君, 翁敏. 2 型糖尿病肾病的危险因素分析[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(1): 11-13.
- [4] Zhou J, Chen X, Xie Y, et al. A different diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(6): 1940-1945.
- [5] 刘卫, 张勇进. 糖尿病性视网膜病变[J]. 国外医学(眼科学分册), 2005, 10(5): 352-357.
- [6] 章峻钧. 2 型糖尿病患者微血管病变的影响因素研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
- [7] 徐亚兰. 2 型糖尿病肾脏损害与糖尿病视网膜病变相关性的临床和病理研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2008.
- [8] 李泽宇, 刘栋, 袁文明, 等. 糖尿病肾病危险因素及血压控制临界值研究[J]. 中国全科医学, 2014, 7(20): 2325-2328.
- [9] 王建成, 史振伟. 尿红细胞形态分析对糖尿病肾病与非糖尿病肾病鉴别诊断的意义[J]. 实用医学杂志, 2015, 01(1): 95-97.
- [10] Yang F, Li B, Cui W, et al. A clinicopathological study of renal biopsies from 288 elderly patients; analysis based on 4, 185 cases[J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(2): 327-333.
- [11] 毕慧欣, 谌南岚, 袁新科, 等. 2 型糖尿病合并非糖尿病肾病的临床及病理分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(12): 1069-1071.
- [12] 吴雪怡, 李航, 文煜冰, 等. 2 型糖尿病肾病肾病理改变与预后的临床队列研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(9): 650-655.