DOI:10.16016/j.1000-5404.201512178

伴与不伴水肿的糖尿病肾病患者的临床与病理特征

吴 琼,杨丽铃,张 倩,魏 毅,曾 薇,牟 娇,冯 兵 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院肾内科)

[摘要] **目的** 探讨伴与不伴水肿的糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)患者的临床与病理特征。**方法** 将病理诊断明确的170例DN患者分成水肿型DN组(edema DN,E-DN)和非水肿型DN组(nonedema DN,NE-DN),比较两组患者的临床和病理特征及预后间的差异。**结果** 与基线值比较,E-DN组肾脏病理改变重,糖化血红蛋白(HbA1c)、血压(BP)、总胆固醇(TC)、24 h尿蛋白定量>3.5 g的百分比等均显著高于NE-DN组($P<0.05$,$P<0.01$),而eGFR和血浆白蛋白(ALB)、尿比重、尿渗透压等均显著低于NE-DN组($P<0.05$,$P<0.01$)。随访2年,E-DN组eGFR下降速率均显著大于NE-DN组($P<0.05$),肾脏终点事件发生率、肾外并发症发病率也显著高于NE-DN组($P<0.05$)。生存分析显示E-DN组预后差($\chi^2=17.460$,$P<0.01$)。危险因素分析发现肾活检时ALB($RR=0.938$,$P=0.004$)、eGFR($RR=0.985$,$P<0.01$)、肾脏间质病变($RR=1.236$,$P=0.012$)、TC($RR=1.192$,$P=0.015$)、水肿($RR=6.412$,$P<0.01$)是DN肾脏死亡的独立危险因素。**结论** 伴有水肿的DN患者较不伴有水肿的DN患者血糖控制较差、ALB低、脂质代谢紊乱、肾脏间质病变重、肾脏中位生存时间短,水肿为影响肾脏死亡的独立危险因素。

[关键词] 糖尿病肾病;非水肿型;水肿型
[中图法分类号] R364.19;R587.2;R692 [文献标志码] A

Clinical and pathological characteristics of diabetic nephropathy patients accompanied with edema or without

Wu Qiong, Yang Liling, Zhang Qian, Wei Yi, Zeng Wei, Mu Jiao, Feng Bing (Department of Nephrology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical and pathological characteristics of diabetic nephropathy (DN) patients with edema or not. **Methods** Totally 170 patients with type 2 diabetic nephropathy, which were diagnosed by renal biopsy, were divided into groups: edema DN (E-DN) and nonedema DN (NE-DN) group. The clinical and pathological features and prognosis were compared between the 2 groups. **Results** Compared with the baseline values, the renal pathological changes were more serious in group E-DN. The integral of the renal interstitial lesions was significantly larger than that of the NE-DN group($P<0.05$). And glycosylated hemoglobin (HbA1c), blood pressure(BP), total cholesterol (TC), percentage of 24 h urinary protein leakage over 3.5 g were significantly higher than those in group NE-DN ($P<0.05$, $P<0.01$). E-DN group of eGFR and plasma albumin (ALB) were significantly lower than the NE-DN group. In the 2 years' follow-up, E-DN group of patients had eGFR decreased significantly greater than the NE-DN group($P<0.05$, $P<0.01$). The incidence of renal end events was also significantly higher than that of the latter($P<0.05$). Survival analysis showed that the prognosis of group E-DN was poor (*Chi* square = 17.460, $P<0.01$). Risk factor analysis showed that ALB($RR=0.938$, $P=0.004$), eGFR ($RR=0.985$, $P<0.01$), interstitial lesion of the kidney ($RR=1.236$, $P=0.012$), TC ($RR=1.192$, $P=0.015$), and edema ($RR=6.412$, $P<0.01$) were independent risk factors of death in DN kidney.

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81370820)
[通信作者] 冯 兵,电话:(023)68774522,E-mail:13594628959@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160201.1434.039.html(2016-02-01)

Conclusion When compared with NE-DN group, the E-DN group has a poor blood glucose control, low serum albumin, lipid metabolism disorder, and renal interstitial lesions, and the renal median survival time is short. Edema was an independent risk factor for renal death.

[**Key words**] diabetic nephropathy; edema diabetic nephropathy; nonedema diabetic nephropathy

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81370820). Corresponding author: Feng Bing, Tel: 86-23-68485490, E-mail:13594628959@163.com

2002年流行病学资料显示,我国18岁以上城市人口中糖尿病的患病率为4.5%,农村为1.8%[1]。随着肥胖人群的增加,2型糖尿病(type 2 diabetic mellitus,T2DM)的发病率有迅速升高之势。其最主要的微血管并发症为糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN),在西方国家已经成为引起终末期肾病(end stage renal disease,ESRD)的首要病因,在我国也为ESRD的第3位病因,同时也是导致糖尿病患者高致死率的最主要病因[2]。但T2DM缺乏典型症状体征,DN患者的临床表现差异极大。我们观察到有的DN患者外周水肿与肾功能损害伴行,有的DN肾功能衰竭患者极少伴外周水肿。为探讨水肿是否是DN严重程度和预后的预测因子,本研究拟比较伴与不伴水肿的DN患者的临床及病理特征及其预后相关因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2005年12月至2015年5月我院肾内科住院患者行肾活检病理诊断明确的DN患者261例,其中资料完整且随访时间>半年的患者有170例,年龄(53.69±9.98)岁,男性:女性为2.33:1。纳入标准:①符合1999年世界卫生组织(WHO)的T2DM诊断标准;②病理改变符合DN表现。排除标准:①临床、病理资料不全者;②合并其他肾脏疾病;③病程中服用过中药、止痛药等有可能损害肾小管的患者;④感染、梗阻性肾病。随访方法:通过电话、多次住院、门诊复查方式进行随访,截止日期为2015年8月。

1.2 研究方法

1.2.1 分组标准 分为伴水肿的DN组(edema DN, E-DN)和不伴水肿的DN组(nonedema DN, NE-DN)。水肿定义为:未用利尿剂治疗出现持续性小腿胫前以上凹陷性水肿;不伴水肿定义为:病程中无或仅有间断踝关节水肿。

1.2.2 临床资料 患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、糖尿病病程、入院时收缩压(SBP)和舒张压(DBP)、空腹血糖(FBS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、白蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、脂蛋白a(LPa)、载脂蛋白A1(APOA1)、载脂蛋白B(APOB)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、24 h尿蛋白定量、尿比重、尿渗透压、肾外并发症。采用MDRD公式计算肾小球滤过率(eGFR):$eGFR_{MDRD} = 186 \times [SCr(\mu mol/L)/88.4]^{-1.154} \times 年龄^{-0.203} \times [0.742(女性)]$。

1.2.3 病理资料 肾组织进行免疫荧光、光镜和电镜检查。采用Tervaet等[3]对DN病理分级标准:肾小球病变程度分级,Ⅰ级为轻度或非特异性光镜改变,电镜显示基底膜增厚;Ⅱa级为轻度系膜增生,系膜增生≥25%,系膜增生面积≤毛细血管袢腔面积;Ⅱb级为重度系膜增生,系膜增生>25%,系膜增生面积>毛细血管袢腔面积;Ⅲ级为结节性硬化(K-W结节),至少有1个确定的K-W结节;Ⅳ级为晚期糖尿病肾小球硬化,肾小球硬化>50%。肾小管间质病变评分:间质纤维化与小管萎缩(IFTA):无(0分);<25%(1分);25%~50%(2分);>50%(3分)。间质炎症:无(0分);与IFTA相关的炎性浸润,(1分);无IFTA区域也有炎性浸润(2分)。血管病变评分:血管玻璃样变:无(0分);1个部位血管病变(1分);超过1个部位血管玻变(2分)。血管硬化:无内膜增厚(0分);内膜增厚为超过中膜厚度(1分);内膜增厚超过中膜厚度(2分)。

1.2.4 治疗 所有患者采用DN常用治疗方案,包括:控制血糖,FBS<7.0 mmol/L,HbA1c<7%;控制BP,SBP<140 mmHg,DBP<90 mmHg,降压药以血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂类为基础,选择氯沙坦片,100 mg/d;调脂治疗,选择氟伐他汀胶囊,80 mg/d;抗凝治疗,氢氯吡格雷片,75 mg/d。

1.2.5 随访记录 每隔3个月随访1次,包括前述临床检查、用药依从性、终点事件。终点事件:①患者死亡;②至ESRD,ESRD定义为eGFR<15 mL/(min·1.73 m^2)或行肾脏替代治疗;③并发心脑血管事件;④在基线值基础上的肌酐加倍。

1.3 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件进行数据处理及分析,计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,计数资料以百分率表示。正态分布参数,两组间均数比较用独立样本t检验,非正态分布采用非参数检验,率的比较用χ^2检验。Kaplan-Meier法比较肾脏生存率。Cox比例风险模型筛选出与肾脏死亡相关的变量,Cox比例风险模型对筛选出的变量分析预后的独立影响因素。当$P<0.05$时差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析

共纳入170例DN患者。两组间临床资料的比较见表1。两组在性别比、BMI、糖尿病病程方面差异没有统计学意义($P>0.05$)。E-DN组较NE-DN组血糖控制差;E-DN组HbA1c>6.5%的患者比例、SBP、DBP、SCr、TC、LPa、LDL、APOB、24 h尿蛋白定量>3.5 g的百分比、BUN均显著高于NE-DN组($P<0.05$,$P<0.01$);E-DN组尿蛋白漏出量大,ALB、尿比重、尿渗透压也显著低于NE-DN组($P<0.05$,$P<0.01$);E-DN组糖尿病视网膜病变发生率显著高于NE-DN组($P<0.05$),而糖尿病周围神经病变、糖尿病大血管病变两组间差异没有统计学意义($P>0.05$);E-DN组eGFR明显低于NE-DN组($P<0.05$)。随访2年E-DN组SBP、DBP仍明显高于NE-DN组;E-DN组血糖、TC、LPa、LDL均控制较差,ALB、尿比重、尿渗透压均较NE-DN组低($P<0.05$,$P<0.01$);E-DN组糖尿病周围神经病变及糖尿病视网膜病变发病率较NE-DN组高($P<0.05$)。随访2年期间,E-DN组eGFR下降较快(图1)。而两组患者用药依从性差异无统计学意义(NE-DN组35例,占85.37%;E-DN组105例,占81.40%,$\chi^2=0.337$,$P=0.561$)。

2.2 病理方面分析

E-DN组与NE-DN组比较,肾小球病理分级较重,以Ⅱb、Ⅲ、Ⅳ为主($P<0.01$)。肾小管间质病变比较,E-DN组肾小管间质病变较重($P<0.01$,表2)。

表1 两组患者临床资料比较

临床资料	基线值		P值	随访2年		P值
	NE-DN组($n=41$)	E-DN组($n=129$)		NE-DN组($n=39$)	E-DN组($n=108$)	
年龄(岁)	52.24±10.47	54.16±9.82	0.287	54.57±9.26	56.18±10.52	0.165
性别[男,例(%)]	32(78.05)	87(67.44)	0.197	29(74.35)	78(72.22)	0.797
BMI(kg/m^2)	25.07±3.87	24.86±3.42	0.747	24.18±2.97	25.71±3.11	0.253
DM病程>5年[例(%)]	22(53.66)	80(62.02)	0.341	26(66.67)	81(75.00)	0.316
SBP(mmHg)	139.41±17.27	147.35±21.94	0.013	124.52±18.44	152.21±20.84	0.021
DBP(mmHg)	83.78±10.99	94.13±11.54	0.027	83.78±10.99	98.26±10.48	0.017
HbA1c>6.5%[例(%)]	9(21.95)	106(82.17)	<0.01	9(23.08)	85(78.70)	<0.01
TC(mmol/L)	4.75±1.11	5.95±2.33	0.037	4.56±1.24	5.87±1.91	0.014
TG(mmol/L)	2.44±2.67	2.14±1.89	0.428	2.67±1.89	2.74±1.77	0.758
LPa(mmol/L)	201.94±31.54	339.27±29.87	<0.01	201.53±29.59	355.32±29.22	0.005
APOA1(mmol/L)	1.26±0.31	1.39±0.38	0.064	1.33±0.47	1.41±0.61	0.098
APOB(mmol/L)	0.92±0.24	1.04±0.41	0.024	0.85±0.17	1.12±0.56	0.031
HDL(mmol/L)	1.11±0.38	1.35±0.43	0.017	1.29±0.38	1.21±0.51	0.186
LDL(mmol/L)	2.81±0.71	3.46±1.50	0.003	2.91±0.82	3.94±1.73	0.009
ALB(g/L)	39.05±5.91	31.99±6.81	<0.01	38.77±7.23	29.57±8.16	0.006
尿蛋白定量>3.5 g/24 h[例(%)]	4(9.76)	49(37.98)	0.001	6(15.38)	58(53.70)	<0.01
BUN(mmol/L)	10.26±3.15	15.76±4.62	0.041	11.07±2.23	16.13±3.42	0.019
SCr(μmol/L)	121.56±99.20	151.12±112.57	0.012	136.44±99.51	274.51±100.34	<0.01
eGFR>60 mL/(min·1.73 m^2)[例(%)]	29(70.73)	68(52.71)	0.042	28(71.79)	54(50.00)	0.019
尿比重	1.02±0.01	1.01±0.01	0.034	1.02±0.01	1.01±0.01	0.020
尿渗透压(mmol/L)	701±52	546±57	0.039	726±53	510±59	0.025
糖尿病周围神经病变[例(%)]	13(31.70)	60(46.51)	0.095	12(30.77)	54(50.00)	0.038
糖尿病视网膜病变[例(%)]	8(19.51)	51(39.53)	0.002	9(23.08)	49(45.37)	0.015
糖尿病大血管病变[例(%)]	1(2.44)	9(6.98)	0.487	2(5.13)	13(12.04)	0.222

表2 两组患者肾小球病变程度分级及肾小管间质病变评分比较[例(%)]

组别	n	肾小球病变程度分级					肾小管间质病变评分		
		Ⅰ	Ⅱa	Ⅱb	Ⅲ	Ⅳ	1~3分	4~6分	7分以上
NE-DN组	41	0(0)	23(56.10)	9(21.95)	4(9.76)	5(12.20)	19(46.34)	19(46.34)	3(7.32)
E-DN组	129	2(1.55)	25(19.38)	62(48.06)	29(22.48)	11(8.53)	32(24.81)	77(59.69)	20(15.50)
P值				0.004				0.008	

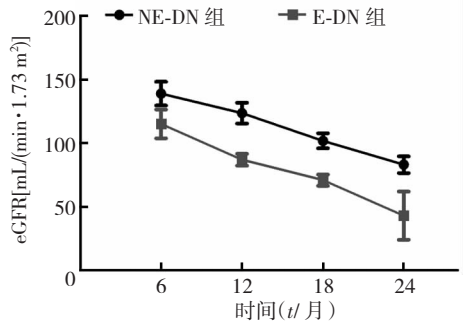


图 1　两组患者随访 6、12、18、24 个月 eGFR 下降速率比较

2.3　两组患者终点事件分析

随访时间 6～68 个月,NE-DN 组随访患者 41 例,失访 2 例,随访率 95.12%,达终点事件 7 例,平均生存时间 53.70 个月,肾脏中位生存时间 52.00 个月;E-DN组随访患者 129 例,失访 21 例,随访率 83.72%,达终点事件 43 例,平均生存时间 27.37 个月,肾脏中位生存时间 24.00 个月。根据两组患者达终点事件情况比较,E-DN 组演变为 ESRD 的患者比例明显高于 NE-DN 组($P<0.05$,表 3)。

表 3　两组患者进入终点事件比较[例(%)]

组别	n	ESRD	肌酐加倍	脑卒中	心肌梗死	死亡
NE-DN 组	39	2(5.13)	4(10.26)	0(0)	1(2.56)	0(0)
E-DN 组	108	21(19.44)	10(9.26)	3(2.78)	6(5.56)	3(2.78)
P 值		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.4　影响肾脏存活率的相关因素分析

采用 Kaplan-Meier 法比较肾脏生存率绘制生存曲线图,Log Rank 检验发现,两组肾脏生存时间比较差异有统计学意义($\chi^2=17.46$,$P<0.01$,图 2)。用 Cox 单因素分析对所有变量进行分析时发现,与肾脏生存相关的变量包括肾活检时 ALB、eGFR、肾脏间质评分、TC、水肿,应用 Cox 比例风险模型发现低蛋白血症、eGFR 低、肾脏间质病变重、TC 高、水肿是影响肾脏死亡的独立危险因素(表 4)。

表 4　DN 患者肾脏死亡风险的多因素分析(Cox 比例风险模型)

因素	B	Wald 值	HR(95% CI)	P 值
ALB	−0.064	8.477	0.938(0.898～0.979)	0.004
eGFR	−0.015	13.303	0.985(0.977～0.993)	<0.01
肾脏间质病变	0.212	6.239	1.236(1.047～1.459)	0.012
TC	0.175	5.910	1.192(1.035～1.373)	0.015
水肿	1.858	14.024	6.412(2.424～16.956)	<0.01

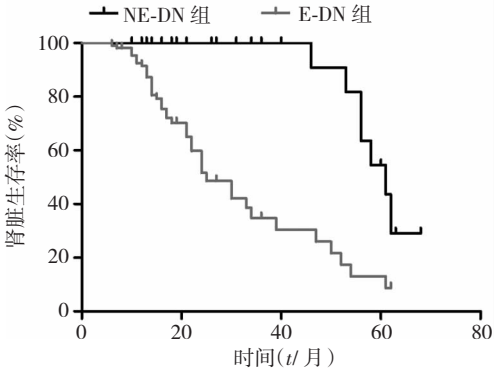


图 2　Kaplan-Meier 法比较两组患者肾脏生存率变化

3　讨论

目前,DN 的发病机制尚不明确,也缺乏治疗 DN 的有效措施。临床观察发现,部分 DN 患者临床无双下肢水肿表现,其肾功能也呈不明原因的下降,所以急切需要寻找预测 DN 预后的指标。在症状学中,水肿与发热、疼痛并称为最易被患者重视的三大症状体征之一,但其是否可作为预测 DN 某种临床特征或病理改变严重程度的标志尚少见文献报道。

本研究将病理诊断明确的 2 型 DN 患者分为 E-DN 组和 NE-DN 组。基线值表明,两组在性别比、BMI、糖尿病病程方面差异没有统计学意义。E-DN 组 HbA1c > 6.5% 的患者比例、TC、SBP、DBP、24 h 尿蛋白定量、BUN 和 SCr 值均显著高于 NE-DN 组,而 ALB、尿比重和尿渗透压明显低于 NE-DN 组,与 Penno 等[5]的研究相符。E-DN 组患者糖尿病视网膜病变发生率明显高于NE-DN组,符合视网膜血管病变与糖尿病肾病的发生具有一致性的报道,对于存在视网膜病变预测 DN 的敏感性和特异性分别为 77.8%、73.6%[8]。

从 2 年随访资料分析,用药依从性无差异时 E-DN 组患者血糖、血脂、血压的控制仍较 NE-DN 组差,糖尿病周围神经病变、糖尿病视网膜病变发生率均显著高于 NE-DN 组,E-DN 组患者的肾脏终点事件(达 ESRD)显著高于 NE-DN 组。这说明 E-DN 组患者对同样方案治疗的疗效反应较 NE-DN 组差,前者的预后较后者差。

生存分析提示 E-DN 组患者肾脏中位生存时间显著短于 NE-DN 组患者。多因素分析发现 ALB、eGFR、肾脏间质病变、TC 和水肿是影响肾脏死亡的独立危险因素。本研究发现糖尿病肾病患者存在低蛋白血症、eGFR 低、肾间质病变重、TC 高和伴有水肿时肾脏存活时间短。这与杜宏等[6]提出的影响 DN 患者肾脏生存

率的独立因素包括糖尿病病程、眼底病变、尿蛋白、血压控制水平等的结论不完全一致,考虑可能与 DN 定义分组、对肾脏终点事件定义、纳入人群不同等有关。有研究发现,部分出现肾功能损害的 T2DM 患者没有蛋白尿和低蛋白血症,其多数为女性和老年人[4,9-10],推测可能与性别、年龄改变、动脉粥样硬化和高血压等复合因素致病有关。故本研究人群水肿与蛋白尿不可相互替代,水肿为影响肾脏死亡的独立危险因素。

实际上,伴有水肿与低蛋白血症多数是一致性病变,肾间质病变重与 eGFR 低也多为一致性病变[11]。一项针对显性蛋白尿 T2DM 患者的研究指出肾间质病变比肾小管病变判断预后更有作用,肾小管萎缩、间质炎症及间质纤维化均对肾脏预后有独立预测作用,而肾小球病变,尤其是Ⅱ期与Ⅲ期之间肾脏存活率差异无统计学意义[12-13]。其实,肾间质病变与肾小球球性硬化的比例一样,与蛋白尿、高血压相关,与 eGFR 负相关[7,14]。这些观察结果与本研究结论一致。

综上所述,本研究发现下肢水肿是 DN 患者病情较重、肾功能下降较快的指征,也是各种危险因素较难控制的临床标记。

参考文献:

[1] Wild S, Roglic G, Green A, *et al*. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 [J]. Diabetes Care, 2004, 27(5): 1047-1053.

[2] Nazir N, Siddiqui K, Al-Qasim S, *et al*. Meta-analysis of diabetic nephropathy associated genetic variants in inflammation and angiogenesis involved in different biochemical pathways[J]. BMC Med Genet, 2014, 15: 103. DOI:10.1186/s12881-014-0103-8

[3] Tervaert T W, Mooyaart A L, Amann K, *et al*. Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4): 556-563. DOI:10.1681/ASN.2010010010

[4] Maclsaac R J, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, *et al*. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27(1): 195-200.

[5] Penno G, Solini A, Zoppini G, *et al*. Rate and determinants of association between advanced retinopathy and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study[J]. Diabetes Care, 2012, 35(11): 2317-2323. DOI:10.2337/dc12-0628

[6] 杜宏, 唐政, 陈惠萍, 等. 2 型糖尿病肾病患者肾脏预后因素分析[J]. 中国医师杂志, 2006, 8(5): 652-653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2006.05.030

[7] 郭风玲, 吴艳青, 董巧荣, 等. 糖尿病肾病和慢性肾炎血液透析患者血压变异性的临床研究[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(3): 302-303.

[8] Oh S W, Kim S, Na K Y, *et al*. Clinical implications of pathologic diagnosis and classification for diabetic nephropathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 97(3): 418-424. DOI:10.1016/j.diabres.2012.03.016

[9] Mitrovic J S, Lezaic V. Comments on 'in patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria'[J]. Kidney Int, 2010, 78(10): 1049. DOI: 10.1038/ki.2010.300

[10] Yokoyama H, Kanno S, Takahashi S, *et al*. Determinants of decline in glomerular filtration rate in nonproteinuric subjects with or without diabetes and hypertension[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(9): 1432-1440. DOI: 10.2215/CJN.06511208

[11] 陈佳, 戴欢子, 霍本刚, 等. 糖尿病肾病肾组织 TRAIL 表达与肾小管间质损伤的关系[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(4): 315-319. DOI:10.16016/j.1000-5404.201408168

[12] Okada T, Nagao T, Matsumoto H, *et al*. Histological predictors for renal prognosis in diabetic nephropathy in diabetes mellitus type 2 patients with overt proteinuria[J]. Nephrology (Carlton), 2012, 17(1): 68-75. DOI:10.1111/j.1440-1797.2011.01525.x

[13] Tang S C, Leung J C, Lai K N. Diabetic tubulopathy: an emerging entity[J]. Contrib Nephrol, 2011, 170: 124-134. DOI: 10.1159/000325647

[14] Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy [J]. Semin Nephrol, 2007, 27(2): 195-207. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.01.012

(**收稿**:2015-12-28;**修回**:2016-01-16)

(编辑 王 红)