临床研究 文章编号:0253-3626(2010)01-0113-03

2 型糖尿病患者血清糖化白蛋白水平与糖尿病肾病的相关性分析

张 晋

(四川省乐山市人民医院内分泌科,乐山 614000)

【摘 要】目的:探讨 2 型糖尿病患者血清糖化白蛋白与糖尿病肾病的相关性。方法:2006 年 1 月至 2009 年 6 月入我院治疗的 2 型糖尿病患者 78 例采用液态酶法检测血清糖化白蛋白,并与同期 50 例健康对照组比较。结果:健康对照组和 2 型糖尿病患者的糖尿病肾病组之间血清糖化白蛋白均有差异(F=8.953,P=0.0001)。糖尿病各组血清糖化白蛋白高于健康对照组;糖尿病肾病各组高于非糖尿病肾病组;终末期糖尿病肾病组糖化白蛋白高于其余各组。并且糖尿病肾病的严重程度和糖化白蛋白水平相关,r_s 为 0.754(t=6.547,P=0.008)。有序 Logistic 回归分析显示,糖化白蛋白是影响糖尿病肾病发病及病情严重程度的独立危险因素,多因素调整后的 OR 值为 2.326,95%CI 为 2.114~2.538。结论:糖化白蛋白在糖尿病肾病发病中起重要作用,并且和糖尿病肾病的分期密切相关。

【关键词】2 型糖尿病;血清糖化白蛋白;糖尿病肾病;危险因素;发病机制

【中国图书分类法分类号】R587.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-07-29

Relationship between glycated albumin levels and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Jin

(*Department of Endocrinology, the People's Hospital of Leshan*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the relationship between glycated albumin levels and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Methods*: From January 2006 to June 2009, 78 patients with type 2 diabetes mellitus in our hospital were enrolled in the study. We used liquid enzymatic to detect glycated albumin, and compare with 50 cases of healthy in the same period as the control

作者介绍:张 晋(1966-),女,副主任医师,
研究方向:内分泌内科。

MCP-3 发挥作用的靶位,增加血栓中 MCP-3mRNA 的表达,进一步增强 MCP-3 对单核 - 巨噬细胞的趋化活性,使单核 - 巨噬细胞迁移进入血栓这一特定的靶环境。Kinnaird[9]等也曾报道肌肉注射含有骨髓细胞衍生的生长因子和细胞因子的骨髓细胞培养液能显著改善缺血肢体的侧支循环及肢体功能。因此 rhG-CSF 动员骨髓细胞后血栓中巨噬细胞聚集增多可能与 rhG-CSF 增加了 MCP-3 在外周血中的水平和增强了血栓中 MCP-3 mRNA 的表达有关,从而进一步增强了 MCP-3 对单核 - 巨噬细胞的趋化活性,再发挥巨噬细胞的作用,促进血栓的溶解、吸收过程。

参 考 文 献

[1] 赖俊谕,代远斌,范 颖.下肢深静脉血栓形成的临床治疗[J].重庆医科大学学报,2007,32(10):1087-1090.

[2] Ali T, Humphries J, Burnand K, et al. Monocyte recruitment in venous thrombus resolution[J]. J Vasc Surg, 2006, 43(5): 601-608.

[3] Tsou C L, Peters W, Si Y, et al. Critical roles for CCR2 and MCP-3 in monocyte mobilization from bone marrow and recruitment to inflammatory sites[J]. J Clin Invest, 2007, 117(4): 902-909.

[4] Modarai B, Burnand K G, Sawyer B, et al. Endothelial progenitor cells are recruited into resolving venous thrombi[J]. Circulaton, 2005, 111(20): 2645-2653.

[5] McGuinness C L, Humphries J, Waltham M, et al. Recruitment of labelled monocytes by experimental venous thrombi[J]. Thromb Haemost, 2001, 85(6): 1018 - 1024.

[6] 陈以宽,龚建平,罗文军,等.骨髓干细胞动员在深静脉血栓中的作用[J].重庆医科大学学报,2007,32(6):626-628.

[7] 孙 浩,陈以宽.巨噬细胞在骨髓干细胞动员促深静脉血栓溶中的作用[J].中国现代普通外科进展,2009,12(3):194-196.

[8] Rehman J, Li J, Orschell C M, et al. Peripheral blood endothelial progenitor cells are derived from monocyte/mscrophages and secrete angiogenic growth factors[J]. Circulation, 2003, 107(8): 1164-1169.

[9] Kinnaird T, Stabile E, Burneti M S, et al. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenesis cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanism[J]. Circ Res, 2004, 94(5): 678-685.

(责任编辑:冉明会)

group. *Results*: The glycated albumin was different between the control group and the diabetic nephropathy groups(F= 8.953, P = 0.000). Glycated albumin in each diabetes group was higher than that in the control group; glycated albumin in diabetic nephropathy groups was higher than that in non-diabetic nephropathy group; glycated albumin in end-stage diabetic nephropathy group was higher than that in the rest of groups. The severity of diabetic nephropathy and level of glycated albumin were related, rs was 0.754(t = 6.547, P = 0.008). Logistic regression showed that glycated albumin was an independent risk factor impacting on the incidence of diabetic nephropathy and the severity of the disease, multi-adjusted OR value was 2.326, and 95% CI was 2.114-2.538. *Conclusions*: Glycated albumin plays an important role in the pathogenesis of diabetic nephropathy , and it is closely related to the phases of diabetic nephropathy.

【Key words】Type 2 diabetes mellitus; Glycosylated albumin; Diabetic nephropathy; Risk factors; Pathogenesis

血清糖化白蛋白(Glycated albumin ,GA)是葡萄糖与血浆白蛋白发生非酶糖化反应的产物。因白蛋白在体内的半衰期较短(约 17 ~ 19 d),故其检测值能反映糖尿病患者近 2 ~ 3 周内的平均血糖水平。随机血糖、GA 及糖化血红白蛋白(HbA1c) 能够分别反映糖尿病患者不同时期血糖变化的情况, 在糖尿病的诊治中具有重要意义。而近期的研究表明: GA 可能通过减少肾小球系膜细胞形成和增加系膜基质扩张而促进糖尿病肾脏的肾小球硬化[1];增加 GA 的表达,可加速蛋白尿和肾小球动脉硬化的形成[2]。因此 GA 的增加可能是糖尿病肾病(Diabetic nephropathy,DN)形成的重要因素之一。本研究探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者 GA 与 DN 的相关性,为糖尿病肾病的防治提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①符合 1999 年世界卫生组织(WHO)T2DM 诊断标准;②患者对本研究知情同意。排除标准:①既往有其他慢性肾脏疾病者;②合并有严重的糖尿病急性并发症者,包括酮症酸中毒、高渗性昏迷、乳酸性酸中毒等;③合并有其他重要脏器功能不全者;④恶性肿瘤患者。

1.2 病例资料

以 2006 年 1 月至 2009 年 6 月入我院治疗符合以上纳入与排除标准的 T2DM 患者为研究对象。共入选患者 78 例,其中男 41 例,女 37 例;年龄 46 ~ 78 岁,平均年龄(58.6 ± 6.8)岁;糖尿病病程 1 ~ 16 年,平均病程(8.6 ± 4.2)年;平均体质量指数(Body mass index,BMI)为(24.2 ± 3.7)kg/m^2;胰岛素治疗 22 例,口服降糖药治疗 56 例;DN 分组:非 DN 组,尿白蛋白排泄率(UAE)<20 μg/min,血肌酐(BCr)正常(<133 μmol/L),共 35 例;早期 DN 组 UAE 为 20 ~ 200 μg/min 和 BCr 正常,共 21 例;临床期 DN 组 UAE ≥200 μg/min 和 BCr 正常,共 10 例;终末期 DN 组 BCr 升高(≥133 μmol/L),共 12 例。另设健康对照组 50 例,均为同期本院体检健康者,均除外糖尿病、高血脂、心肺肝肾疾病和良恶性肿瘤等情况。

1.3 GA 检测方法

入院第 2 d 晨空腹采静脉血,在检测血糖、肝功能、肾功能、血脂、HbA1c 等生化指标的基础上,同时检测 GA 水平。GA 的检测采用液态酶法, 仪器采用 Glamour2000 全自动生化分析仪,液态试剂由日本旭化成公司提供。

1.4 统计学方法

连续变量以($\bar{x} \pm s$)表示。多组比较采用方差分析,组间两两比较采用 q 检验。相关分析采用 Spearman 等级相关。GA 水平对 DN 发病的影响采用有序 Logistic 回归分析。$P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。

2 结 果

2.1 DN 与 GA 的关系

健康对照组和 T2DM 的 DN 组之间 GA 均有差异,有统计学意义(F=8.953,P=0.000 1),并且 GA 水平有逐渐上升的趋势。两两比较可知:T2DM 各组 GA 高于健康对照组;DN 各组高于非 DN 组;终末期 DN 组 GA 高于其余各组,差异均有统计学意义。详见表 1。进一步相关分析显示 T2DM 患者 DN 的严重程度和 GA 水平相关, 相关系数 rs 为 0.754(t=6.547, P=0.008)。

表 1 不同 DN 分期 GA 水平的变化

分期	GA(%)
健康对照组(n=50)	14.7 ± 0.5
糖尿病非 DN 组(n=35)	15.8 ± 0.6*
糖尿病早期 DN 组(n=21)	17.1 ± 0.6*△
糖尿病临床期 DN 组(n=10)	19.8 ± 0.8*△
糖尿病终末期 DN 组(n=12)	21.7 ± 1.3*△

注:* 为和健康对照组相比,P<0.05;△为和 DN 组相比,P<0.05

2.2 GA 水平对 DN 发病的影响

收集 DN 发病的所有可能危险因素,包括年龄、性别、BMI、病程、血压、空腹血糖及餐后血糖、HbA1c 以及 GA 水平,纳入有序 Logistic 回归方程,进行多因素分析。可知除病程、舒张压、收缩压、空腹血糖、三酰甘油、HbA1c 外,GA 水平也是影响 DN 发病及病情严重程度的独立危险因素。多因素调整后的 OR 值为 2.326,95%CI 为 2.114~2.538。

表 2 影响 DN 发病的有序 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald	P	OR(Exp B)
年龄	0.861	0.421	1.332	0.221	2.366
性别	1.226	0.601	1.732	0.563	2.408
BMI(kg/m²)	1.106	0.527	1.374	0.193	1.106
病程(年)	0.671	0.311	1.115	0.031	1.956
DBP(kPa)	0.852	0.421	5.325	0.024	2.344
SBP(kPa)	0.723	0.352	6.769	0.011	2.061
FPG(mmol/L)	1.101	0.456	8.334	0.001	3.007
2hPG(mmol/L)	1.112	0.523	1.211	0.224	3.040
TG(mmol/L)	0.853	0.435	6.113	0.032	2.347
HbA1c(%)	0.965	0.467	7.892	0.016	2.625
GA(%)	0.844	0.322	7.668	0.019	2.326

3 讨 论

在美国,过去 10 年中 DN 的发病率增加了150%。新发生的终末期肾病患者中 DN 占 40%[3],成为第一位病因。在我国,随着 T2DM 患病率的不断增高,糖尿病患者的寿命延长,发生 DN 的总人数将会大大增加。另外由于医疗条件的改善,DN 发生了终末期肾病后,越来越多的患者有条件接受透析或肾移植治疗,这些因素也会导致 DN 的患病率显著增加[4]。近几年在我国经济较发达地区统计资料显示,DN 导致的终末期肾病的比例已上升到约 15%。因此,积极探索 DN 的发病机制,及早识别 DN 的发病危险因素,进行有效的预防和病情干预就显得非常重要。有研究[5]已经提示晚期糖基化终产物修饰人血清白蛋白对人血管内皮细胞具有生长抑制作用,并且可以作为糖尿病患者冠状动脉病变程度指标[6]。DN 发生也和肾小球动脉的硬化有密切的关系。本组即探讨 T2DM 患者 GA 与 DN 的相关性,分析 GA 在 DN 发病中的作用。

本组数据提示:T2DM 各组 GA 高于健康对照组;DN 各组高于非 DN 组;终末期 DN 组 GA 高于其余各组,差异均有统计学意义。Spearman 等级相关分析则显示 T2DM 患者 DN 的严重程度和 GA 水平相关,相关系数 rs 为 0.754。结果表明 GA 水平和 DN 发病及病情严重程度密切相关。已经证实[7]:高血压、高血糖、高胰岛素血症、高血脂及病程等因素和 DN 的发病发病密切相关。为排除这些因素对研究结果的干扰,本组采用有序 Logistic 回归方程进行危险因素的分析、多因素调整分析结果。结果仍表明 GA 水平也是影响 DN 发病及病情严重程度的独立危险因素,其 OR 值为 2.326,95%CI 为 2.114~2.538。GA 水平能影响 DN 发病及病情严重程度,目前主要的看法增加 GA 的表达,可加速蛋白尿和肾小球动脉硬化的形成,从而加速 DN 的发生与发展[2]。而 Doublier S 等[8]则认为 GA 和血管紧张素 Ⅱ 会下调肾素的表达,而肾素表达的改变则是发生早期 DN 病变的重要原因。

当然,本组仅从临床角度探讨了 GA 和 T2DM 患者 DN 发生与发展的相关性,而至于 GA 改变会导致 DN 发生的具体机制尚未确定,这还有待于进一步试验证实。

总之,本研究提示 GA 在 T2DM 患者 DN 发生与发展中起重要作用,并且和 DN 的分期密切相关。GA 水平可以作为 T2DM 患者 DN 预测和病变程度判断的一个指标。

参 考 文 献

[1] 秦贵军,郭长江,翟绍忠,等.糖化血清蛋白对肾小球系膜细胞增殖和分泌Ⅳ型胶原的影响[J]. 中国糖尿病杂志,2000,8(1):40-42.

[2] Margo P C ,Sheldon C H ,Fuad N Z,et al . Evidence linking glycated albumin to altered glomerular nephrin and VEGF expression,proteinuria,and diabetic nephropathys[J]. Kidney International,2005,68(4):1554- 1561.

[3] American Diabetes Association. Diabetic nephropathy [J].Diabetes Care,2003,26 (s1):94-98.

[4] 陆菊明,潘长玉.糖尿病肾病的流行病学和诊断标准[J].中华老年多器官疾病杂志,2002,1(3):163-165.

[5] 林炜栋,陆树良,青 春,等.晚期糖基化终产物修饰人血清白蛋白对人血管内皮细胞的生长抑制作用[J].中华医学杂志,2003,83(7):572-574.

[6] 陆 林,蒲里津,张 奇,等.2 型糖尿病患者血清糖化白蛋白水平与冠状动脉病变程度的关系 [J]. 中国循环杂志,2007,22(5):343-346.

[7] 黄 晖,刘鹏鹰.2 型糖尿病患者糖尿病肾病相关危险因素分析[J].中国现代医学杂志,2008,18(8):117-119.

[8] Doublier S,Salvidio G,Lupia E,et al. Nephrin expression is reduced in human diabetic nephropathy - Evidence for a distinct role for glycated albumin and angiotensin Ⅱ[J]. Diabetes,2003,52(4):1023-1030.

(责任编辑:冉明会)