维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)03-0298-03

2型糖尿病患者糖尿病肾病危险因素分析

刘东方，庞久高，严钟德，吴 玲，李 荣
（重庆医科大学第二临床学院内分泌科 重庆 400010）

【摘 要】目的：探讨大样本的2型糖尿病患者糖尿病肾病的危险因素，为糖尿病肾病的临床防治工作提供参考意见。方法：问卷式调查糖尿病病程、高血压家族史，测定糖尿病患者24h动态血压、心率功率谱、HbA_{1c}、血NO、血脂及尿白蛋白排泄率（UAER）等，将糖尿病患者分为糖尿病对照组和糖尿病肾病组，比较两组间各因素的差异，分析各因素与UAER的关系。结果：糖尿病肾病组24h平均血压、病程、高血压家族史、胆固醇（TC）较糖尿病对照组显著增加，NO及自主神经功能（PHV，PVV）显著低于对照组（$P<0.05$），且血压、病程、NO、PHV、PVV、TC均与UAER密切相关($P<0.05$)；多元逐步回归分析显示血压、病程、自主神经功能是作用于UAER的主要因素。结论：糖尿病肾病是长期代谢紊乱、血压升高和血液流变学异常、自主神经病变及遗传易感等多因素作用的结果，其中，病程长、血压升高、伴有自主神经病变的患者更易出现糖尿病肾脏损害，因此应早期采取综合性的防治措施。

【关键词】2型糖尿病；糖尿病肾病；危险因素
【中国图书分类法分类号】R587.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-09-12

Investigation of the risk factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes

LIU Dongfang, et al
(Department of Endocrinology, the Second College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To study the correlated risk factors about diabetic nephropathy of type 2 diabetes. *Methods*: To investigate diabetes duration、family hypertention history with questionnaire, determine the 24-hour ambulatory blood pressure, heart rate power spectrum, HbA_{1c}, serum nitric oxide(NO), plasma lipids and urinary albumin excretionrate (UAER). The patients were divided into diabetic control group and diabetic nephropathy group. To compare the difference among these factors between the two groups and analyze the relationship of these factors and UAER. *Results*: The 24-hour mean blood pressure、diabetes duration、family hypertention history, total cholesterol in diabetic nephropathy group were significantly higher than diabetic control group. NO and autonomic nerve function were lower than that of diabetic control. Furthermore ,these factors were correlated with UAER. *Conclusion*: Diabetic nephropathy is the result of multiple factors, such as metabolic disorder, blood pressure elevation, abnormal hemorheology, genetic factor etc, among these blood pressure, diabetes duration and autonomic neuropathy are the main factors to impact on UAER, so the comprehensive prevention actions should be taken to diabetic nephropathy.

【Key words】Type 2 diabetes; Diabetic nephropathy; Risk factor

随着糖尿病急性并发症救治成功率的增加及糖尿病发病率的不断上升，糖尿病慢性并发症成为威胁糖尿病患者生命安全和影响其生存质量的主要因素。糖尿病肾病（DN）是糖尿病常见并发症，病程20年以上的1型糖尿病患者DN的发病率高达30%左右，而2型糖尿病患者因起病隐匿，有的被确诊时已经有蛋白尿，DN导致的终末期肾损害在欧美国家占了30%～45%[1]。因此，早期明确DN的相关危险因素制定相应的防止策略是糖尿病二级预防的重要内容。本研究旨在通过较大样本的2型糖尿病DN患者的调查，探讨各因素与DN相关程度，从而为DN的防治提供重要的参考意见。

1 对象与方法

1.1 对象

2型糖尿病患者200例均来自我院1996年至2000年门诊和住院病人，排除其它可引起尿白蛋白的疾病和影响因素如原发性高血压、慢性肾炎和尿路感染等。

1.2 研究方法

作者介绍：刘东方（1969- ），女，主治医师。
主要研究方向：糖尿病慢性并发症。

维普资讯 http://www.cqvip.com

间隔2天连续3次搜集患者24h尿，用放免法测定尿白蛋白排泄率，空腹8h以上抽静脉血约10ml用于血脂、HbA_1C、空腹餐后血糖及NO测定（采用镀铜镉还原法）。测定受试者24h动态血压（仪器型号TM-2420/TM-2020），用计算机化的心率功率谱分析系统采集患者心动周期信号，按Valkama分段法[2]将心率功率谱分成3段：超低频段功率（PVV）反映交感神经活动、低频段功率（PLV）反映交感副交感神经竞争性活动，高频段功率（PHV）代表副交感神经活动。问卷式调查其糖尿病病程、高血压家族史。所有患者按UAER水平分为糖尿病对照组和糖尿病肾病组。凡UAER 3次测定均值＞20μg/分者为糖尿病肾病组，<20μg/分者为糖尿病对照组

1.3 统计处理

采用SAS统计软件，PVV PHV进行对数转换。两组间比较用U检验，率的比较用x^2检验，各因素与UAER行相关分析及多元逐步回归分析。

2 结 果

2.1 糖尿病对照组（DM）和糖尿病肾病组（DN）各因素比较

表1 糖尿病对照组和糖尿病肾病组各因素比较

	对照组（80例）	肾病组（120例）	P
病程(年)	4.23 ± 2.61	8.17 ± 6.52	<0.001
高血压家族史	14/80	42/120	<0.01
视网膜病变率	12/80	87/120	<0.005
24h SBP均值	140.52 ± 14.4	158.67 ± 16.36	<0.001
24h DBP均值	76.37 ± 8.59	84.22 ± 8.18	<0.01
HbA_1c	8.25 ± 2.52	8.63 ± 2.08	>0.05
TG(mmol/L)	2.88 ± 0.69	3.07 ± 0.54	>0.05
TC(mmol/L)	5.63 ± 1.19	6.08 ± 1.65	<0.05
NO(mmol/L)	43.48 ± 12,17	31.29 ± 18.63	<0.001
PVV	2.61 ± 0.28	2.02 ± 0.33	<0.001
PHV	2.27 ± 0.34	1.59 ± 0.38	<0.001

由表1可见，糖尿病肾病组血压病程、高血压家族史及糖尿病视网膜病变率显著高于对照组，HbA_1c、TG较对照升高，但二者差异没有显著性。PVV、PHV及NO均显著低于对照组。

2.2 DN患者各因素与UAER行直线相关分析

相关分析显示除TG和HbA_1c以外，各因素均与UAER显著相关，其中，以24h血压均值、病程、PVV、PHV及NO等与UAER相关性更好。

2.3 各因素与UAER行多元逐步回归分析

表2 各因素与UAER行直线相关分析结果

相关因素	相关系数	P
病程	0.343	<0.001
24hSBP均值	0.369	<0.001
24hDBP均值	0.271	<0.005
HbA_1c	0.137	>0.05
TG	0.154	>0.05
TC	0.227	<0.02
NO	-0.238	<0.01
PVV	-0.304	<0.001
PHV	-0.218	<0.02

表3 各因素与UAER的多因素分析结果

变量名	偏回归系数	标准误差	标化偏回归系数	P
24h 平均收缩压	0.061	0.053	0.326	0.01
PVV	-0.94	0.415	-0.280	0.05
病程	0.41	0.214	0.297	0.04
24h 平均舒张压	0.075	0.031	0.126	0.09

B0=-7.58, r =0.722, F =86.48, P<0.001

多元逐步回归分析显示对UAER起主要作用的因素是血压、病程和交感神经功能。

3 讨 论

糖尿病肾病是多因素共同作用的结果，本研究从病程、代谢水平、动态血压水平、NO水平等多方面探讨了糖尿病肾病的危险因素。研究表明，患有糖尿病肾病的2型糖尿病患者其平均病程8.17±6.52年，较文献报道的病程稍短[3]，1型糖尿病患者肾病发生高峰约在病程20～30年，2型糖尿病部分患者起病隐匿，病史不确切，获诊较迟，因而发现糖尿病肾病时病程较短，标准差较大。但与没有肾病的糖尿病对照组相比，肾病组病程仍显著延长，而且病程与尿白蛋白呈正相关（P<0.001），换言之，随着病程延长，尿白蛋白排泄率增加，因此病程仍是糖尿病肾病的主要危险因素之一。鉴于此，对于2型糖尿病病程长的患者常规查尿白蛋白很有必要，对病程较短的病人甚至初诊病人亦不能忽视尿白蛋白检查以免漏诊。

本研究还发现，高血压是糖尿病肾病影响最显著的因素之一。本研究采用24h动态血压监测，以其平均水平来反应其血压高低，这杜绝了偶测血压

维普资讯 http://www.cqvip.com

的随意性以及白大衣高血压对测量的影响。研究表明糖尿病肾病组24h平均收缩压和舒张压显著高于糖尿病对照组，相关分析显示血压水平是与尿白蛋白排泄率密切相关的因素，多元逐步回归分析显示血压是影响UAER的主要因素。国外大型前瞻性研究如英国前瞻性糖尿病研究（UKPDS）已证实严格控制血压可以降低糖尿病肾病30%以上[4]，结合本研究可以认为严格控制血压，努力使其达到理想血压水平（120/80mmHg）必将对糖尿病肾病的防治产生深远的影响。本研究还发现，不仅尿白蛋白水平与血压水平密切相关，而且与高血压的家族史亦密切相关。研究表明，糖尿病肾病组有高血压家族史者高达35%，而糖尿病对照组高血压家族史仅占17.5%，两组间差异有显著性，$P<0.01$，既往对高血压的流行病学调查提示糖尿病肾病的易感性与原发性高血压的易感性有很大的重叠性，Krolewski和barzilay等亦报告发现如父母之一患有高血压，其1型糖尿病子女发生糖尿病肾病的相对危险度增加3.3倍[5]，因此高血压家族史是糖尿病肾病的危险因素之一，对有高血压家族史的糖尿病患者更应该加强代谢和血压的控制警惕糖尿病肾病的发生。

自主神经功能降低可能在糖尿病肾病的发生发展中起重要作用。本研究发现糖尿病肾病组交感神经功能（PVV）迷走神经功能（PHV）明显低于糖尿病对照组，PVV、PHV均与UAER呈负相关。肾脏高度受交感神经支配，在交感神经功能减退时其活性递质去甲肾上腺素减少，肾血管尤其是肾前血管对α受体介导的交感缩血管效应降低，导致肾小球高滤过和高内压，在糖尿病肾病的始发机制中起重要作用[6]。副交感神经功能受损会导致交感、副交感神经昼夜节律失衡，激活肾素血管紧张素系统使血压不适当地增高，从而引起肾脏损害[7]。在中晚期的糖尿病肾病患者二者依然存在密切关系还可能与二者存在共同的发病机理有关；多元逐步回归分析亦证实交感神经功能是影响UAER的主要因素之一，这与近年国外较大规模的临床调查结果一致[8]。NO水平下降导致由NO介导的扩张血管、调节血压、抑制血小板聚集、抗平滑肌增殖等作用减弱，促进微血管病变的发展，在糖尿病肾病的发生发展中起重要作用[9]。体外实验证明1型和2型糖尿病大鼠血管内皮中NO合成减少，对乙酰胆碱诱导的血管舒张作用减弱，Williams等发现2型糖尿病患者NO介导的血管舒张作用减弱，给予硝普钠提供外源NO以后部分患者的血管舒张功能得以恢复[10]从而支持这一推论。本研究表明糖尿病肾病组NO水平较糖尿病对照组明显降低，并且与尿白蛋白呈负相关。文献报道早期糖尿病肾病患者尿NO及其代谢产物水平是增加的，本研究因未能将糖尿病肾病进行进一步的分期，进而未能明确早期糖尿病肾病的NO情况。

本研究发现血HbA_{1c}、TC、TG均以糖尿病肾病组稍高，HbA_{1c}、TG两组间差异没有显著性，且二者与尿白蛋白没有显著相关性，TC与尿白蛋白相关但相关性不如病程、血压、及NO等显著。因本研究中所选病例以住院病人为主，其代谢控制均较差，但短期的糖、脂水平并不能代表整个病程中的代谢情况，大型的前瞻性研究已证实严格控制血糖血脂会显著降低其微血管和大血管并发症[11]，因此为防止糖尿病肾病的发生发展仍然需要严格地控制血糖血脂。总之，糖尿病肾病是代谢紊乱、血压升高和血液流变学异常及遗传易感等多因素作用的结果，其中尤以病程长、血压高、伴有自主神经病变的糖尿病患者容易出现肾脏损害。因此应采取综合性的防治措施。2型糖尿病起病隐匿，其肾病发生的病程变异较大，应该作好早期筛查和防治工作。

参 考 文 献

[1] American diabetes Association. Diabetic nephropathy: Position statement, American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 1998;21:50-56.

[2] Valkama JO. Changes in Frequency domain measures of heart rate variability in relation to the onset of ventricular tachycardia in acute myocardial infarction[J]. Int Jcardiol, 1993; 38:177-180.

[3] Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, et al. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes[J]. Am J Med, 1985;78:785-789.

[4] UKPDS38. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes[J]. BMJ, 1998;7160:703-709.

[5] Oria A,Warram JH, Krolewski AS. Genetic susceptibility to nephropathy in insulin-dependent diabetes:from epidemiology to molecular genetics[J]. Diabetes/Metabolism Review, 1995;11: 287-292.

[6] Hostetter TH. Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: hemodynamic consideration[J]. Semin Nephrol, 1990;10:219-223.

（下转第303页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

反应性醛，在血浆中多以与蛋白质等成份结合的形式存在，系中、大分子毒素物质，常规血液透析不能有效清除MDA，透析膜的生物相容性差[8]以及在连续性不卧床腹膜透析时[9]，MDA的生成也会增加。血液滤过主要以对流的形式清除毒性物质，适用于分子量为30000～50000D的中、大分子毒性物质的清除，这种清除效应主要取决于大分子毒物对该滤器的筛选系数。我们用生物相容性良好的聚砜膜AV600S，行CAVH治疗，发现患者血清小分子物质如Cr浓度有一定程度的下降，大分子毒性物质如β2-MG明显减少，同时血浆MDA水平也有一定的降低，其下降率为29.0%±14.8%，提示CAVH对于MDA具有一定的清除作用。进一步研究发现超滤液中MDA增加，为33.8±14.6 nmol/L，提示在血浆中，分子量较小的MDA及其修饰成分通过对流方式被清除。但是，我们发现超滤液中MDA的水平增加程度，与血浆MDA下降水平不成比例，推测CAVH清除MDA修饰的大分子成分还可能依赖于滤器的良好吸附性能。此外，滤器良好的生物相容性对于减少ESRD患者氧自由基的生成、减少继发的脂质过氧化也有重要作用。因此，维持HD患者间断CAVH，对于防治HD患者的长期并发症如动脉粥样硬化、淀粉样变性等无疑具有一定临床意义。

参 考 文 献

[1] Mune M, Yukawa S, Kishino M, et al. Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients[J]. Kidney Int Suppl, 1999;71:s126-s129.

[2] Mune M, Yukawa S, Kishino M, et al. Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients[J]. Med Klin , 2000;95(5):267-272.

[3] Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, et al. Balance between IL-1 β, TNF- α and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes[J]. J Immunol, 1995;154:882.

[4] Sakata N, Uesugi N, Takebayashi S, et al. Glycoxidation and lipid peroxidation of low-density lipoprotein can synergistically enhance atherogenesis[J]. Cardiovasc Res, 2001; 49(2):466-475.

[5] Wang X, Chen Q, Zhu Q. Modified lipoproteins in atherosclerotic lesions of human aorta [J].Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 1998;27(1):6-9.

[6] Hill GE, Miller JA, Baxter BT, et al. Association of malondialdehyde-acetaldehyde (MAA) adducted proteins with atherosclerotic-induced vascular inflammatory injury[J]. Atherosclerosis, 1998;141(1):107-116.

[7] Mydlik M, Derzsiova K, Racz O, et al. A modified dialyzer with vitamin E and antioxidant defense parameters[J]. Kidney Int, 2001;59:s144-s147.

[8] Trznadel K, Luciak M, Pawlicki L, et al. Superoxide anion generation and lipid peroxidation processes during hemodialysis with reused cuprophan dialyzers[J]. Free Radic Biol Med, 1990;8 (5):429-432.

[9] Taylor JE, Scott N, Bridges A, et al. Lipid peroxidation and antioxidants in continuous ambulatory dialysis patients[J]. Perit Dial Int, 1992;12(2):252-256.

（上接第300页）

[7] Spallone V, Bernaradil, Maiello MR, et al. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy[J]. Diabetes, 1993;42:174-177.

[8] Wirta OR, Pasternack AI, Mustonen JT, et al. Urianary albumin excretion rate is independently related to autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. J Intern Med, 1999; 245(4):329-335.

[9] Kone BC . Nitric oxide in the normal and disease[J]. Am J Kidney.Kidney Dis, 1997;30:311-316.

[10] Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide mediated vasodilatation in patients with No-insulin dependent diabetes mellitus[J]. J Am Coll Cardiol,1996;27:567-571.

[11] DCCT research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complication[J]. Kidney Int, 1995;47(6): 1703-1710.