

2 型糖尿病患者血清内脂素与清蛋白尿的相关性研究

覃志伟(湖南省石门县人民医院 415300)

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清内脂素与尿清蛋白排泄率(UAER)的关系。**方法** 采用免疫透射比浊法和 ELISA 法检测 300 例 T2DM 患者的尿微量清蛋白和血清内脂素水平,同时测定血清胰岛素水平和糖化血红蛋白 A1c(HbA1c),计算胰岛素抵抗指数。按 UAER 水平将其分为正常蛋白尿组($n=170$)、微量清蛋白尿组($n=70$)和临床清蛋白尿组($n=60$)。**结果** 从微量清蛋白尿组到临床清蛋白尿组,血清内脂素水平依次增高,差异均有统计学意义($P<0.01$)。T2DM 患者血清内脂素水平与 UAER 呈显著正相关($\gamma=0.652, P<0.01$),调整年龄、性别、血压及血脂等的影响后,血清内脂素水平仍与 UAER 呈显著正相关($\gamma=0.378, P<0.05$)。多元逐步回归分析结果显示,内脂素和 HbA1c 是 UAER 独立影响因素($P<0.01, r^2=0.674$)。**结论** T2DM 体内内脂素水平与 UAER 密切相关,一定程度上可反映糖尿病肾脏病变程度。

【关键词】 2 型糖尿病; 内脂素; 微量清蛋白尿

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.08.007 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)08-0909-02

Study on the correlation between serum visfatin and albuminuria in patients with type 2 diabetes QIN Zhi-wei (People's Hospital of Shimen County in Hunan Province, Shimen, Hunan 415300, China)

【Abstract】 Objective To investigate the association between serum visfatin and urinary albumin excretion rate (UAER) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The immunoturbidimetry and ELISA methods were used to measure urinary micro-albumin and serum visfatin levels in 300 cases of type 2 diabetic patients. The serum insulin and HbA1c levels were tested, and then the HOMA-IR was calculated. All 300 cases were divided into the normoalbuminuric group ($n=170$), the microalbuminuric group ($n=70$) and the macroalbuminuric group ($n=60$), based on UAER levels. **Results** The serum visfatin levels were considerably increased in all groups in ascending order from normoalbuminuric group to macroalbuminuric group, with significant differences among the 3 groups ($P<0.01$). The serum visfatin levels of T2DM patients had positive correlation with the level of UAER ($\gamma=0.652, P<0.01$), even after eliminating the influence of age, gender, blood pressure and blood lipid profiles ($\gamma=0.378, P<0.05$). The result of multiple stepwise regression analysis showed that visfatin and HbA1c were the independent influencing factors for UAER, ($P<0.01, r^2=0.674$). **Conclusion** Serum visfatin level is closely related to UAER, to some extent, reflecting the severity of the renal lesions in T2DM.

【Key words】 type 2 diabetes; visfatin; microalbuminuria

糖尿病肾病是糖尿病严重的微血管并发症,是糖尿病患者致残、致死的重要原因,给社会带来沉重的经济负担。尿微量清蛋白是公认的糖尿病患者发展成为临床清蛋白尿和高病死率的危险因子。内脂素是新近发现的一种脂肪细胞因子,具有胰岛素增敏和模拟作用,但是目前两者间的相关性尚未完全阐明^[1]。尽管对内脂素与糖尿病关系的研究仍有较大争议,但普遍认为内脂素在 2 型糖尿病(T2DM)及其并发症的发生、发展中发挥了一定作用^[2]。目前国内外有关血清内脂素与清蛋白尿和糖尿病肾病临床分期相关性的研究较少。作者通过检测不同尿清蛋白排泄率(UAER)水平及 2 型糖尿病(T2DM)患者的血清内脂素,旨在进一步探讨 T2DM 患者血清内脂素与 UAER 的关系,以明确其临床意义,为 T2DM 及其并发症的预防、诊断及治疗提供理论依据。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取自 2008 年 7 月至 2010 年 7 月来本院就诊的 T2DM 患者 300 例,其诊断均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。排除标准:糖尿病视网膜病变、高血压、脑血管疾病、肝病、肿瘤、急性感染、妊娠或哺乳期妇女;使用过胰岛素及促泌剂;使用过噻唑烷二酮类药物患者。按 UAER 水平将所有患者分为 3 组:(1)正常清蛋白尿组(A 组,UAER<20

$\mu\text{g}/\text{min}$)共 170 例,其中男 90 例,女 80 例,年龄 49~72 岁,平均(61 ± 10)岁,病程为 3~12 年,平均(11 ± 6)年;(2)微量清蛋白尿组(B 组, $20\leq\text{UAER}<200\ \mu\text{g}/\text{min}$)共 70 例,其中男 38 例,女 32 例,年龄 50~76 岁,平均(62 ± 8)岁,病程为 5~14 年,平均(12 ± 8)年;(3)临床清蛋白尿组(C 组,UAER $\geq 200\ \mu\text{g}/\text{min}$)共 60 例,其中男 32 例,女 28 例,年龄 45~72 岁,平均(59 ± 9)岁,病程为 6~18 年,平均(16 ± 12)年。3 组在性别、年龄、体质量指数(BMI)、血压、腰臀比和血脂等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有受试者均禁食 8 h,次晨空腹采静脉血 10 mL,检测患者血清内脂素、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血糖(FBG)、胰岛素(FINS)及全血糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)等指标,并留尿检测尿清蛋白,记录年龄、性别、血压、体质量、身高、腰围、臀围,计算 UAER、体质量指数(BMI)和腰臀比(WHR)等。依据稳态模式评估法^[3]计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。血清内脂素检测采用 ELISA 法,试剂盒由深圳晶美公司提供,严格按说明书操作。尿微量清蛋白检测采用免疫透射比浊法,试剂盒由上海捷门生物技术合作公司提供。全血 HbA1c 检测采用免疫透射比浊法,试剂盒由北京利德曼公

司提供。

1.3 统计学方法 采用 SPSS15.0 统计分析软件包进行分析。内脂素、UAER 和 HbA1c 等计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间数据比较采用 t 或 t' 检验和方差分析。性别等计数资料采用 Pearson 卡方检验。相关分析采用 Spearman 相关或偏相关分析。UAER 与其他多个自变量之间的线性关系分析采用多元线性逐步回归分析。以 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结 果

3 组血清内脂素、UAER 水平比较, 见表 1。

2.1 3 组血清内脂素、UAER 水平及部分临床相关指标比较 从微量清蛋白尿组到临床清蛋白尿组, 血清内脂素水平依次

增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且 UAER 水平依次明显增高, 而 HOMA-IR 依次明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 但各组间 HbA1c 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 T2DM 患者血清内脂素与 UAER 的关系 T2DM 患者血清内脂素水平与 UAER 呈显著正相关 ($\gamma = 0.652, P < 0.01$), 血清内脂素水平与 UAER 比较呈显著正相关 ($\gamma = 0.378, P < 0.05$)。以 UAER 为应变量, 以病程、BMI、内脂素、HbA1c 和 HOMA-IR 等为自变量进行多元逐步回归分析。结果显示, 内脂素和 HbA1c 是 UAER 独立影响因素 ($P < 0.01, r^2 = 0.674$)。

表 1 3 组血清内脂素、UAER 水平及部分临床相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	内脂素 (pg/mL)	UAER (μg/min)	HbA1c (%)	HOMA-IR
A 组	170	17.52 ± 7.19	15.64 ± 6.61	8.18 ± 1.80	1.84 ± 0.41
B 组	70	31.18 ± 7.31*	58.16 ± 15.75*	8.57 ± 1.97	1.58 ± 0.38*
C 组	60	49.73 ± 22.86* ^Δ	307.62 ± 71.23* ^Δ	8.814 ± 1.60	1.37 ± 0.35* ^Δ
F 值		12.493	139.104	0.316	4.279
P		<0.01	<0.01	>0.05	<0.05

注: 与 A 组比较, * $P < 0.01$; 与 B 组比较, ^Δ $P < 0.01$ 。

3 讨 论

内脂素是一种主要由内脏脂肪组织分泌的具有胰岛素样功能、尼克酰胺磷酸核糖转移酶活性和与内皮功能损伤密切相关的脂肪细胞因子。大量研究表明, 内脂素与糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗和心血管疾病等多种病理生理状态相关。但目前对其是否在内脏中高度表达以及与糖尿病、胰岛素抵抗的关系还未得到一致结果^[4]。因此, 深入研究内脂素与 T2DM 的关系及其在胰岛素抵抗、糖尿病等代谢性疾病及其并发症的病理机制, 可能为相关疾病提供新的治疗靶点和思路, 具有重要的临床意义。Dogru 等^[5]研究发现, T2DM 患者血清内脂素明显高于健康人, 认为高血糖是其增高的主要原因。本研究亦证实了此点。但这与国内张文博等^[6]的研究结果不一致, 他们研究发现 T2DM 肾脏疾病患者血清内脂素水平明显下降, 且内脂素是糖尿病肾脏疾病发生、发展的独立危险因素。这种不一致可能与研究对象和样本大小不同有关。本研究结果还显示, 随着临床分期的增加, T2DM 患者血清内脂素水平依次明显增加, 其中临床清蛋白尿组最高, 表明 T2DM 患者体内内脂素水平明显增高, 而且血清内脂素水平升高的程度与 T2DM 肾病的严重程度有关, 进一步证实了内脂素在糖尿病肾病的发生和发展过程中起一定的作用。这可能是高血糖和胰岛功能下降所致的一种代偿反应, 以弥补患者体内胰岛素作用的不足。提示监测 T2DM 患者的血清内脂素水平可一定程度上反映 T2DM 患者肾脏病变的程度和病情的进展情况。因此, 对 T2DM 患者应积极控制高血糖, 纠正脂质代谢紊乱, 降低其血清内脂素水平, 延缓糖尿病肾病的发生和发展, 内脂素有望成为 T2DM 治疗的新靶点。T2DM 患者体内普遍存在内皮功能障碍, 其在蛋白尿所致的进行性肾损伤过程中起重要作用。有研究表明, T2DM 患者的内皮功能紊乱与尿微量清蛋白密切相关, 其内皮受损程度一定程度上可反映糖尿病肾脏病变程度^[7]。另有研究结果显示, T2DM 患者血清脂联素水平与 UAER 呈正相关, 与血糖水平呈负相关, 血糖水平是影响血清

脂联素水平的主要因素之一^[8]。目前国内外有关血清内脂素与清蛋白尿的相关性研究较少。本研究结果显示, T2DM 患者血清内脂素水平与 UAER 呈显著正相关, 血清内脂素水平与 UAER 比较呈显著正相关, 这与 Takebayashi 等^[9]研究结论相一致, 他们研究发现, T2DM 患者血清内脂素与清蛋白尿对数值呈显著正相关 ($\gamma = 0.231, P < 0.05$), 表明 T2DM 患者血清内脂素水平越高, 其尿清蛋白水平越高, 其肾脏病变程度越严重和预后越差。本研究结果还显示, Visfatin 和 HbA1c 是 UAER 独立影响因素, 两者可解释 UAER 变异的 67.4%, 这进一步证实了 T2DM 体内内脂素水平与 UAER 密切相关, 一定程度上可反映糖尿病肾脏病变程度, 可能参与了糖尿病肾病的发生和发展。因此, 检测 T2DM 患者的血清内脂素水平有助于及早发现 T2DM 患者的肾脏损害, 评估糖尿病肾脏受损程度。

综上所述, T2DM 体内内脂素水平与 UAER 密切相关, 一定程度上可反映糖尿病肾脏病变程度。

参考文献

[1] El-Mesallamy HO, Kassem DH, El-Demerdash E, et al. Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. Metabolism, 2010, 48(8): 328-329.

[2] 张晓旻, 李兴. 内脂素、高敏 C 反应蛋白与 2 型糖尿病的关系研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(15): 2333-2336.

[3] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. Diabetologia, 1985, 28(7): 412-419.

[4] 康丽丽, 樊继援. Visfatin 与糖尿病关系的研究进展[J]. 天津医科大学学报, 2008, 14(1): 131-133.

[5] Dogru T, Sonmez A, Tasci I, et al. Plasma(下转第 913 页)

是用于冠脉狭窄评价的金标准,但其检查有创且价格昂贵;尽管应用磁共振及电子束 CT 进行冠状动脉成像的研究取得了一定的进展,但二者均有一定的局限性。CT 的发展经历了几次技术上的变革,随着 1998 年 MSCT 问世以来,MSCT 具有同时多层扫描和较高的时间分辨率等特点,其强大的后处理功能,结合心电门控技术,可以作为显示冠状动脉的新方法。近年来,MSCT 发展相当迅速,特别是 Definition 128SCTCA 的出现,扫描速度明显提高达到 0.30 秒/圈。提供了 150 ms 的单扇区时间分辨率,是目前单源 CT 能达到的最高时间分辨率,能够在较高的心率下冻结心血管的运动,大大提高心血管成像的成功率及改善图像质量。本组病例除了 8 例患者因心率过快、重度心律不齐以及屏气配合不好 III 度房室传导阻滞而放弃检查外,其余 341 例患者均成功完成了 128SCTCA 检查,并可清晰显示冠脉主干及其主要分支,重组图像均能较好满足临床诊断需要。对于 120 次/分以下窦性心律及偶发心律不齐的患者经心电编辑软件调整后,重组图像也基本不影响临床诊断需要。

钙化斑块和非钙化斑块的区分对临床预防及治疗有极其重要的意义,MSCT 对斑块稳定性的诊断标准是建立在斑块密度的测量基础上,并与冠状动脉腔内超声的诊断标准显示良好的相关性^[2]。而 128SCTCA 能够有效区分不同斑块成分,在斑块的显示上,由于其良好的时间、空间分辨率及图像信噪比,可准确地区分斑块形态和成分,特别是对易损软斑块的早期检查,优于常规 CT 及只能显示管腔狭窄的 CAG^[3]。冠脉粥样硬化斑块的性质与冠脉狭窄程度有关^[4-5],本组资料也与此观点相似,本组 59 例 295 支冠脉中共检测出 136 个斑块(占 46%),其中脂质斑块 24 个(18%),纤维斑块 15 个(11%),钙化斑块 97 个(71%)。脂质斑块为高危软斑块,钙化斑块为性质相对稳定的硬斑块,CT 值介于 50~90 HU 为混合斑块。当冠脉明显钙化性硬斑块时,因血管重构致管腔扩大,常不引起管腔明显狭窄,而脂质和纤维软斑块易引起冠脉明显狭窄。大量的研究证实,软斑块对冠状动脉的危害性最大,由于其具有不稳定性,易发生破裂、脱落而造成冠状动脉栓塞,可引起急性冠脉综合征。因此,早期发现软斑块的存在,早期进行干预和治疗以稳定斑块,防止其破裂的发生可以有效预防“冠心病”事件的发生。

根据狭窄处斑块厚度与相应部位血管管径和斑块厚度之和的比值,将狭窄程度分为无狭窄、轻度狭窄、中度狭窄、重度狭窄及闭塞。以选择性 CACT 为金标准,128SCTCA 在本研究中发现 59 例患者 295 支冠状动脉中 37 支轻度狭窄,34 支中度狭窄,75 支重度狭窄,16 支闭塞,本组 128SCTCA 诊断冠

脉狭窄的灵敏度和特异性分别为 100 %、90.23 %,阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为 92.57 %、100 %、95.59 %,这与李剑等^[6]和 Kuettner 等^[7]报道的相一致,无论是以冠脉节段还是以每支冠脉进行分析,128SCTCA 均具有较高的敏感性、阴性预测值和诊断符合率,这与选择性冠脉造影相接近,说明若经 128SCTCA 检查提示正常的患者,基本上可以排除冠心病,不必再做有创的 CAG 检查,为临床诊断提供了重要的依据。

目前 128SCTCA 对冠脉病变的显示也有不足之处,对于冠脉严重钙化者,影响评价冠脉的狭窄情况,心率过快、重度心律不齐以及屏气配合不好等因素均可导致冠脉成像效果欠佳而影响诊断。但是 128 层 CT 冠脉成像是一种无创的成像方法,检出冠心病的准确程度高,对冠状动脉狭窄的诊断准确率接近 CAG,区分高危斑块优于 CAG,作为冠心病的一种无创筛查手段具有很高的临床应用价值,不仅有望成为诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病的临床常规手段,而且完全有可能全部或部分取代传统的冠状动脉造影。

参考文献

- [1] 毛定飏,张国桢,滑炎卿. 多层螺旋 CT 冠状动脉成像 [M]. 北京:科学技术文献出版社,2005:90-98.
- [2] Kopp AF, Schroeder S, Baumbach A, et al. Non-invasive characterization of coronary lesion morphology and composition by multislice CT: first results in comparison with intracoronary ultrasound [J]. Eur Radiol, 2001, 11 (9): 1607-1611.
- [3] 王健,祝增珠,赵琦,等. 64 层螺旋 CT 诊断冠状动脉内斑块 [J]. 中国临床医学,2008,15(2):16-19.
- [4] 龚洪翰,蒋海清,韩萍. 多层螺旋 CT 后处理技术临床 [M]. 南昌:江西科学技术出版社,2004:72-85.
- [5] 肖喜刚,韩雪,王雪红,等. 多层螺旋 CT 冠状动脉成像在冠心病中的临床应用 [J]. 中华放射学杂志,2004,38(3): 957-961.
- [6] 李剑,段艳华,王锡明,等. 双源 CT 冠脉血管造影的临床价值 [J]. 中国医学影像技术,2009,25(5):803-806.
- [7] Kuettner A, Beck T, Drosch T, et al. Diagnostic accuracy of non invasive coronary imaging using 16-detector slice spiral computed tomography with 188 ms temporal resolution [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(1):123-127.

(收稿日期:2010-12-01)

(上接第 910 页)

visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 76(1):24-29.

- [6] 张文博,田林红,胡雪剑,等. 2 型糖尿病肾脏疾病患者血清内脂素、脂联素水平的变化 [J]. 临床荟萃, 2009, 24 (5):402-405.
- [7] 李龙平,王新华,谭亮南,等. 2 型糖尿病患者血浆内皮素-1 与清蛋白尿的关系 [J]. 中国实用医刊, 2009, 36(1):13-14, 16.

- [8] 周晓玲,陈孟华. 2 型糖尿病肾病患者尿清蛋白排泄率、血清脂联素与血糖水平的相互关系 [J]. 中华肾脏病杂志, 2010, 26(5):339-342.
- [9] Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, et al. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Metabolism, 2007, 56(4):451-458.

(收稿日期:2010-12-20)