

2 型糖尿病及糖尿病肾病患者尿脂质运载蛋白-2 检测的意义

张国明, 胡礼仪, 马小波, 刘玲玲, 张高明, 杨 莉, 徐庆雷(江苏省宿迁市沭阳县人民医院检验科 223600)

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)及其合并肾病(DN)尿脂质运载蛋白-2(LCN2)浓度变化及临床意义。**方法** 根据尿清蛋白排泄率(UAER)将 115 例 T2DM 患者分为单纯糖尿病(SDM)组 46 例、早期糖尿病肾病(EDN)组 40 例和临床糖尿病肾病(CDN)组 29 例;另选 30 例健康体检者作为健康对照(NC)组。采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法检测尿 LCN2。**结果** SDM、EDN、CDN 组尿 LCN2、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)较 NC 组升高($P<0.05$),随病情加重,升高更为明显。尿 LCN2 与 hs-CRP 高度相关($r=0.86, P<0.01$)。T2DM 患者尿 LCN2 水平随着尿清蛋白的增加而升高。**结论** T2DM 患者尿 LCN2 水平明显升高,可作为 DN 早期的敏感的诊断指标。

【关键词】 2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 脂质运载蛋白-2; 尿清蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.14.018 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)14-1718-02

Significance of detecting urine lipocalin-2 level in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy

ZHANG Guo-ming, HU Li-yi, MA Xiao-bo, LIU Ling-ling, ZHANG Gao-ming, YANG Li, XU Qing-lei (Department of Clinical Laboratory, Shuyang People's Hospital, Suqian, Jiangsu 223600, China)

【Abstract】 Objective To investigate the concentration change and clinical significance of lipocalin-2(LCN2) level in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) and diabetic nephropathy(DN). **Methods** According to urinary albumin excretion rate(UAER), 115 T2DM cases were divided into simple diabetic mellitus(SDM, 46 cases), early diabetic nephropathy(EDN, 40 cases) and clinical diabetic nephropathy(CDN, 29 cases); Another 30 healthy persons were taken as the controls(group NC). Urine level of LCN2 was examined by ELISA with double antibody sandwich method. **Results** Compared with group NC, urine levels of LCN2 and high sensitive C-reactive protein(hs-CRP) in groups of SDM, EDN and CDN were significantly increased($P<0.05$), which was more obvious as pathogenetic condition aggravated. ULCN2 was positively correlated with hs-CRP($r=0.86, P<0.01$). ULCN2 level increased as microalbuminuria increased in T2DM patients. **Conclusion** The level of urine LCN2 is increased in patients with T2DM, which may be taken as an early sensitive diagnostic marker for DN.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; lipocalin-2; urinary albumin

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)常见而严重的微血管并发症,与脂质异常、炎症、氧化应激密切相关。伴随着糖尿病发病率的日益升高, DN 发病率也有逐年增加的趋势,已经成为终末期肾病的主要病因。数据显示,糖尿病患者中 25%~30% 的患者最终会发展为 DN,进而发展成尿毒症。因此, DN 早期发现、早期治疗显得尤为重要。近年来的大量研究表明,尿脂质运载蛋白-2(LCN2)与肾脏关系十分密切,为此本文检测了 163 例 2 型糖尿病(T2DM)患者尿 LCN2 水平变化,来探讨其在 T2DM 及其合并 DN 的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院肾内科及内分泌科 T2DM 患者 115 例,病程 4~25 年,患者病情稳定,无急性代谢紊乱,无急、慢性肾脏疾病,2 周内未使用影响肾功能的药物、降脂药物及抗氧化治疗药物。诊断符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,按照 Mogensen 的 DN 分型标准,并根据 24 h 尿清蛋白排泄率(UAER)分 3 组:(1)单纯糖尿病(SDM)组,即清蛋白正常组($UAER \leq 20 \mu g/min$)45 例,男 24 例,女 21 例,年龄 26~75 岁,平均(43.0 ± 12)岁;(2)早期糖尿病肾病(EDN)组,即少量清蛋白尿组($UAER 21 \sim 199 \mu g/min$)39 例,男 20 例,女 19 例,年龄 31~69 岁,平均(45.4 ± 13)岁;(3)临床糖尿病肾病(CDN)组,即大量清蛋白尿组($UAER \geq 200 \mu g/min$)28 例,男

15 例,女 13 例,年龄 39~79 岁,平均(51.8 ± 15)岁。选择同期健康体检者为对照(NC)组 30 例,男 18 例,女 12 例,年龄 30~65 岁,平均(46.0 ± 8)岁,均无肝、肾、心血管等疾病。各组年龄、性别、病程等方面差异无统计学意义,组间均衡性好,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 一般指标检测 测量身高、体质量、腰围、收缩压(SBP)及舒张压(DBP),计算体质量指数(BMI)。

1.2.2 生化指标检测 准确留取 24 h 尿,晨空腹抽静脉血 5 mL,分离血浆-20℃冻存待测,(1)采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法分别检测尿 LCN2,试剂由上海荣盛公司提供。(尿 LCN2 记作 uLCN2);(2)UAER 及超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)采用特种蛋白仪(BNP-100)散射比浊法,检测尿微量清蛋白总量,计算出 UAER。(3)空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、肌酐(Cr)等生化指标均采用日本奥林帕斯 AU-640 型生化分析仪进行检测,试剂盒为上海科华试剂。

1.3 统计学方法 采用 SPSS15.0 统计学软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,相关关系采用直线回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

EDN、CDN 组、收缩压高于 SDM 组和 NC 组($P<0.05$);

而各组其他指标差异无统计学意义。SDM、EDN、CDN 组 uLCN2、hs-CRP 较 NC 组升高($P<0.05$),且随病情加重,升高更为明显。其他生化指标,仅见 CDN 组升高明显,见表 1。相关分析表明,uLCN2 与 UAER、hs-CRP 高度正相关($r=0.86, P$

$<0.01, r=0.66, P<0.05$),uLCN2 亦有随着 HbA1c(%)($r=0.33, P<0.05$)、血 Cr($r=0.23, P<0.05$)、FBG($r=0.39, P<0.05$)增高而增加的趋势;uLCN2 与 BMI 有较弱的相关($r=0.42, P<0.05$)。

表 1 4 组生化检测结果($\bar{x}\pm s$)

项目	NC 组($n=30$)	SDM 组($n=46$)	EDN 组($n=40$)	CDN 组($n=29$)
UAER(mg/d)	7.30±1.50	12.10±2.91	168.91±58.20 ^{ab}	400.70±113.50 ^{abc}
FBG(mmol/L)	4.95±0.41	7.11±2.65 ^a	11.81±2.01 ^a	12.13±1.76 ^a
HbA1c(%)	4.15±1.29	6.25±1.62 ^a	10.10±2.33 ^a	13.98±3.17 ^{abc}
血 Cr(μ mol/L)	40.12±10.64	58.19±13.45	82.34±20.21 ^a	201.21±34.77 ^{abc}
hs-CRP(mg/L)	2.27±0.82	6.76±1.76 ^a	8.39±4.01 ^{ab}	15.62±6.96 ^{abc}
uLCN2(μ g/L)	7.51±1.12	42.10±7.91 ^a	93.20±10.11 ^{ab}	289.00±20.61 ^{abc}

注:与 NC 组比较,^a $P<0.05$;与 SDM 组比较,^b $P<0.05$;与 EDN 组比较,^c $P<0.05$ 。

3 讨 论

LCN2 与基质蛋白酶-9(MM-9)共价键结合的糖蛋白,由 178 个氨基酸组成,相对分子质量为 25×10^3 ;分析发现 LCN2 与脂质运载蛋白(大鼠 $\alpha 2$ -微球相关蛋白、小鼠 24p3 蛋白)高度相似而得名;脂质运载蛋白 lipocalin 家族的另一成员——视黄醇结合的 4(RBP4)与肥胖及胰岛素抵抗存在密切相关,LCN2 与 RBP4 具有相似的结构^[1-2],推测 LCN2 可能是肾小管损伤的指标之一。DN 尿 LCN2 主要有两个来源:(1)随着 NGAL 蛋白在远端肾单位大量合成与分泌进入尿液、髓袢升支粗段与集合管的大量表达有关;(2)肾脏损伤时肾小球滤过膜的通透性增加,NGAL 漏出于尿中。目前 DN 为美国终末期肾衰竭的首位原因,也是我国终末期肾衰竭的主要原因之一。有研究认为 DN 早期(微量清蛋白期)的肾病理改变大多是可逆的,如能早期诊断并及时治疗,可阻止病情向恶性发展为临床蛋白尿期,这对提高患者今后的生活质量和减轻经济负担有重要意义。当前 DN 早期诊断最常用的指标是尿微量清蛋白,它是肾小球损伤的标志,也是临床上对 DN 进行分期的主要依据。但研究表明 DN 时肾小管损伤可能要比肾小球损伤早^[3]。本文资料显示:uLCN2、hs-CRP 在 NC 组、SDM 组、EDN 组和 CDN 组递增,即随着 DN 的加重而升高;SDM 组亦明显高于 NC 组,而 UAER 则不然,提示对 DN 的早期诊断,uLCN2、hs-CRP 优于 UAER,与报道^[4-5]一致;且 uLCN2 与 UAER 正相关,说明 uLCN2 可作为一项新指标用于肾病的诊断、治疗与预后。又 uLCN2 和 hs-CRP 与 UAER 正相关,说明 DN 是炎症、肾小

管损害及肾小球损伤共同作用的结果;因此 uLCN2 可作为肾脏疾病早期敏感的诊断指标;随着 uLCN2 的升高,表明肾小管处于损害状态,是清蛋白尿的前奏。

参考文献

[1] Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of is chemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(12): 3073-3082.

[2] Graham TE, Yang Q, Bluher M, et al. retino-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects[J]. N Engl J Med, 2006, 345(24): 2552-2563.

[3] van dam RM, Hu FB. Lipocalins and insulin resistance; etiological role of retino-binding protein 4 and lipocalin-2 [J]. Clin Chem, 2007, 53(1): 5-7.

[4] Gilbert RE, Coopet ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease; more than an aftermath of glomerular injury[J]. Kidney Int, 1998, 56(5): 1627-1637.

[5] 曾健英, 童俊容, 何凤, 等. 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白对糖尿病肾病早期诊断的意义[J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(1): 27-30.

(收稿日期:2012-01-28)

统计资料类型

统计资料共有三种类型:计量资料、计数资料和等级资料。按变量值性质可将统计资料分为定量资料和定性资料。

定量资料又称计量资料,指通过度量衡的方法,测量每一个观察单位的某项研究指标的量的大小,得到的一系列数据资料,其特点为具有度量衡单位、多为连续性资料、可通过测量得到,如身高、红细胞计数、某一物质在人体内的浓度等有一定单位的资料。

定性资料分为计数资料和等级资料。计数资料为将全体观测单位(受试对象)按某种性质或特征分组,然后分别清点各组观察单位(受试对象)的个数,其特点是没有度量衡单位,多为间断性资料,如某研究根据患者性别将受试对象分为男性组和女性组,男性组有 72 例,女性组有 70 例,即为计数资料。等级资料是介于计量资料和计数资料之间的一种资料,可通过半定量的方法测量,其特点是每一个观察单位(受试对象)没有确切值,各组之间仅有性质上的差别或程度上的不同,如根据某种药物的治疗效果,将患者分为治愈、好转、无效或死亡。