

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 18. 013

2 型糖尿病患者血清铁蛋白水平与肾功能的相关性研究^{*}

孙丽娜,冯爱成[△]

华东疗养院老年病科,江苏无锡 214065

摘 要:目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清铁蛋白(SF)水平与肾功能的相关性。方法 收集 2018—2019 年于华东疗养院体检的 380 例 T2DM 患者的临床资料,以 SF 的四分位数水平为界,将患者分为 Q1 组(SF<137.6 ng/mL)、Q2 组(137.6 ng/mL≤SF<223.9 ng/mL)、Q3 组(223.9 ng/mL≤SF<362.2 ng/mL)、Q4 组(SF≥362.2 ng/mL),比较 4 组的空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿微量清蛋白(MAU)、血肌酐(Scr)、尿酸(UA)、血尿素氮水平及肾小球滤过率(eGFR),分析 SF 水平与这些糖尿病和肾功能指标的相关性。结果 4 组 FPG、HbA1c、MAU、UA 水平差异均有统计学意义($P<0.05$);两两比较,Q4 组 FPG、HbA1c 水平均高于其他组,Q4 组 MAU、UA 水平均高于 Q1 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。SF 水平与 FPG、HbA1c、MAU、UA 均呈正相关($r=0.224,0.186,0.404,0.152,P<0.05$),与 eGFR 呈负相关($r=-0.151,P<0.05$)。多元线性回归分析显示,FPG、MAU、Scr、eGFR 是 SF 升高的独立影响因素。结论 T2DM 患者血清 SF 水平与 FPG、MAU、Scr、eGFR 等密切相关,可能是糖尿病肾病的早期预测及干预靶点之一。

关键词:2 型糖尿病; 血清铁蛋白; 尿微量清蛋白; 血肌酐; 肾小球滤过率

中图法分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)18-2675-04

Study on the correlation between serum ferritin level and renal function in patients with type 2 diabetes^{*}

SUN Lina, Feng Aicheng[△]

Department of Gerontology, Huadong Sanatorium, Wuxi, Jiangsu 214065, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum ferritin (SF) level and renal function in patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** The clinical data of 380 patients with T2DM who were examined in Huadong Sanatorium from 2018 to 2019 were collected. Based on the quartile level of SF, the patients were divided into Q1 group (SF<137.6 ng/mL), Q2 group (137.6 ng/mL≤SF<223.9 ng/mL), Q3 group (223.9 ng/mL≤SF<362.2 ng/mL) and Q4 group (SF≥362.2 ng/mL). Fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), urine microalbumin (MAU), serum creatinine (Scr), uric acid (UA), blood urea nitrogen level and glomerular filtration rate (eGFR) were compared between the 4 groups, and the correlation between SF level and these diabetic and renal function indicators was analyzed. **Results** The levels of FPG, HbA1c, MAU and UA in the 4 groups were significantly different ($P<0.05$). Pairwise comparison, the levels of FPG and HbA1c in the Q4 group were higher than those in the other groups, and the MAU and UA levels in the Q4 group were higher than those in the Q1 group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). SF level was positively correlated with FPG, HbA1c, MAU and UA ($r=0.224,0.186,0.404,0.152,P<0.05$), and negatively correlated with eGFR ($r=-0.151,P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that FPG, MAU, Scr and eGFR were independent factor affecting the increase of SF. **Conclusion** SF level in patients with type 2 diabetes are closely related to FPG, MAU, Scr and eGFR, it may be one of the early prediction and intervention targets of diabetic nephropathy.

Key words: type 2 diabetes; serum ferritin; urine microalbumin; serum creatinine; glomerular filtration rate

糖尿病肾病(DN)是由糖尿病所致的慢性肾脏病 也是导致糖尿病患者残疾、死亡的首要并发症,及早发现、及早治疗是避免患者发展为终末期肾病

^{*} 基金项目:上海市中西医结合学会社区医学与健康管理科研课题(2020-24)。

作者简介:孙丽娜,女,主治医师,主要从事内分泌疾病的研究。 [△] 通信作者,E-mail:facheng67@126.com。

本文引用格式:孙丽娜,冯爱成. 2 型糖尿病患者血清铁蛋白水平与肾功能的相关性研究. [J]. 检验医学与临床,2021,18(18):2675-2678.

(ESRD)、改善患者预后的关键。而尿微量清蛋白(MAU)是肾小球受损的标志物,也是 DN 早期诊断的重要生物学指标。铁是人体必需的微量元素,但过量的铁可以通过 Fenton 反应促进羟基自由基对组织的损伤,进而导致多器官病变^[1]。铁蛋白(SF)是机体储存铁的主要形式,可以作为判断铁负荷是否过量的指标。目前 DN 的发病机制尚未完全阐明,有多个研究报道了血清 SF 与 CKD 的发生、发展存在相关性^[2-3]。本研究通过分析 2 型糖尿病(T2DM)患者 SF 水平与 MAU、血肌酐(Scr)、肾小球滤过率(eGFR)等指标的相关性,旨在为 DN 的预防和早期干预提供理论依据。

1 资料与方法

41.1 一般资料 选择 2018—2019 年在华东疗养院体检的 380 例 T2DM 患者作为研究对象,其中男 334 例,女 46 例。纳入标准:T2DM 诊断符合 1999 年世界卫生组织颁布的糖尿病诊断标准。排除标准:近 1 年内接受激素、铁剂及输血等治疗的患者;合并恶性肿瘤患者;急性感染、血液系统疾病患者;其他原发或继发性肾脏疾病患者。

1.2 方法 记录患者的年龄、性别、病程等。患者体检前禁食 10 h,留晨尿,测定 MAU。体检当日空腹抽取静脉血,测定 SF、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、Scr、尿酸(UA)、血尿素氮(BUN)。FPG 检测采用葡萄糖氧化酶法,HbA1c 检测采用高效液相法,肾功能相关指标检测采用贝克曼 Au5400 自动生

化分析仪。根据估算 eGFR 的简化肾病饮食改良(MDRD)公式计算 eGFR, $eGFR=194\times Scr^{-1.094}\times 年龄^{-0.287}(\times 0.739 女性)^{[4]}$ 。以 SF 的四分位数水平(P_{25} 、 P_{50} 、 P_{75})为界,将患者分为 Q1 组($SF<137.6\text{ ng/mL}$)、Q2 组($137.6\text{ ng/mL}\leq SF<223.9\text{ ng/mL}$)、Q3 组($223.9\text{ ng/mL}\leq SF<362.2\text{ ng/mL}$)、Q4 组($SF\geq 362.2\text{ ng/mL}$),每组 95 例。Q1 组男 82 例、女 13 例,平均年龄(55.13 ± 6.07)岁;Q2 组男 84 例、女 11 例,平均年龄(57.31 ± 8.00)岁;Q3 组男 85 例、女 10 例,平均年龄(56.25 ± 8.13)岁;Q4 组男 86 例、女 9 例,平均年龄(56.93 ± 7.42)岁。4 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组样本均数的比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以频数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析血清 SF 水平与各指标的相关性;采用多元线性回归分析影响 SF 的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组糖尿病及肾功能相关指标水平比较 4 组 FPG、HbA1c、MAU、UA 水平差异均有统计学意义($P<0.05$);两两比较,Q4 组 FPG、HbA1c 水平高于其他组,Q4 组 MAU、UA 水平高于 Q1 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 4 组糖尿病及肾功能相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	MAU (mg/dL)	Scr (μmol/L)	BUN (mmol/L)	UA (μmol/L)	eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]
Q1 组	95	7.94±1.97 ^a	6.97±1.08 ^a	0.84±0.41 ^a	74.79±13.30	5.87±1.40	364.31±84.06 ^a	76.44±15.63
Q2 组	95	7.50±1.92 ^a	6.81±1.02 ^a	2.59±1.14	73.12±17.69	6.07±1.29	394.97±105.42	73.28±15.93
Q3 组	95	8.38±2.31 ^a	7.09±1.20 ^a	3.16±1.19	75.12±15.02	6.11±1.40	389.10±80.77	73.85±14.57
Q4 组	95	9.15±2.70	7.49±1.51	5.20±2.41	76.51±15.75	5.91±1.30	406.22±92.14	71.74±13.28
<i>F</i>		9.291	5.376	9.500	0.763	0.731	3.591	1.639
<i>P</i>		<0.001	0.001	<0.001	0.515	0.534	0.014	0.180

注:与 Q4 组比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 SF 水平与糖尿病及肾功能相关指标的相关性分析 采用 Pearson 相关分析 SF 水平与糖尿病及肾功能相关指标的相关性,结果显示,SF 水平与 FPG、HbA1c、MAU、UA 均呈正相关($r=0.224、0.186、0.404、0.152,P<0.05$),与 eGFR 呈负相关($r=-0.151,P<0.05$),见表 2。

2.3 引起 SF 水平升高的影响因素分析 以 SF 为因变量,FPG、HbA1c、MAU、Scr、BUN、UA、eGFR 为自变量,进行多元线性回归分析,结果显示,FPG、MAU、Scr、eGFR 是 SF 水平升高的独立影响因素,见表 3。

表 2 SF 与糖尿病及肾功能相关指标的相关性

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
FPG	0.224	<0.001
HbA1c	0.186	<0.001
MAU	0.404	<0.001
Scr	-0.005	0.923
BUN	-0.550	0.283
UA	0.152	0.003
eGFR	-0.151	0.003

表 3 引起 SF 水平升高的影响因素的多元线性回归分析

变量	非标准化回归		标准化回归	<i>t</i>	<i>P</i>
	回归系数	标准误	系数		
FPG	17.861	7.899	0.176	2.261	0.024
HbA1c	13.170	8.230	0.069	1.600	0.110
MAU	61.856	4.694	0.557	13.179	<0.001
Scr	2.704	1.348	0.178	2.006	0.046
BUN	-8.707	7.799	-0.050	-1.116	0.265
UA	0.208	0.115	0.081	1.808	0.071
eGFR	3.267	1.356	0.207	2.410	0.016

3 讨 论

CKD 是全球公共卫生问题之一,中国 CKD 调查报告显示,2007—2010 年中国约有 1.195 亿 CKD 患者,患病率为 10.8%^[4]。糖尿病是导致 CKD 及 ESRD 的主要原因之一,而 CKD 及 ESRD 是导致糖尿病患者死亡和致残的主要原因,极大加重了社会经济负担。DN 发病机制较为复杂,目前尚未完全阐明,可能与炎症、氧化应激反应的发生、发展相关^[5-6]。铁是人体必需元素,而 SF 是由铁分子和去铁 SF 结合形成的胞内球状蛋白质,是铁的重要储存形式,主要在肝脏中合成,在铁的循环代谢中起重要作用^[7-8]。近年来研究发现,铁代谢在糖尿病及其并发症的发生发展中起着至关重要的作用。有研究显示,中国人群中 SF 水平与 10 年新发 T2DM 风险相关^[9]。当降低膳食铁摄入,可降低患者胰岛素抵抗,使胰岛素敏感性增加^[10]。在韩国一项纳入了 13 462 例患者的研究发现,男性高 SF 水平发生 CKD 的 OR 值是 1.57 (95%CI:1.01~2.44),女性是 1.06 (95%CI:0.38~2.96),提示男性 SF 水平升高与 CKD 的发生存在相关性^[2]。CHEN 等^[11]在中国社区中发现,最高四分位数 SF 组的 CKD (尤其是蛋白尿)发生风险增加。本研究以 SF 四分位数水平为界将患者分成了 4 组 (Q1、Q2、Q3、Q4 组),Q4 组 FPG、HbA1C 水平均高于其他组,Q4 组 MAU、UA 水平均高于 Q1 组。可能的机制:当机体内铁含量过多时,铁可以催化 Fenton 反应产生羟基自由基,从而损害脂质、DNA 和蛋白质^[12]。持续的铁负荷过多可能导致铁沉积在肝脏、心脏、肾脏和胰腺等器官和组织中,进而引起多脏器疾病^[13]。此外,铁过载可以增加炎症因子如肿瘤坏死因子 (TNF)-α 及其受体、黏附分子和趋化因子等的表达,这些炎症因子间接推进了早期肾脏损伤的发生、发展,并且相互协同加重氧化应激反应,最终引起级联放大炎症反应,不断对肾脏造成损伤^[14-15]。

在糖尿病患者中,肾脏疾病不良结局的预测因素包括 HbA1c 升高、血压控制不佳、蛋白尿、eGFR 早期下降、病程长、老年、高 UA 水平、家族史及伴有微血

管并发症等^[16]。WU 等^[17]在一项纳入 191 例患有 T2DM 藏族人群的回顾性研究中发现,SF 每升高 100 ng/mL 可导致 CKD 发生风险增加 1.12 倍 (95%CI:1.02~1.24),认为 SF 可能是 CKD 的独立预测因素。ZHAO 等^[18]在一项针对 DN 的研究中发现,游离铁升高及铁沉积在肾小管上皮细胞可能会导致 ESRD 的发生。本研究发现,SF 水平与 FPG、HbA1c、MAU、UA 均呈正相关 ($r=0.224、0.186、0.404、0.152,P<0.05$),与 eGFR 呈负相关 ($r=-0.151,P<0.05$),且 FPG、MAU、Scr、eGFR 是 SF 水平升高的独立影响因素。这提示血糖代谢紊乱与 SF 水平升高相关,二者相互作用加重了肾功能损害。可能的机制:胰腺铁沉积致使胰岛 β 细胞功能障碍,进而影响胰岛素分泌;肝脏铁沉积导致胰岛素抵抗,导致机体葡萄糖代谢异常^[19]。此外,T2DM 患者胰岛 β 细胞抗氧化酶活性降低,抗氧化能力减弱,加速细胞凋亡,导致机体血糖进一步升高^[20]。长期高血糖、高血脂水平使组织细胞自由基加快形成。后者可直接作用于肾小球细胞膜的多不饱和脂肪酸,破坏其正常生理状态,使肾小球毛细血管基底膜增厚,导致肾脏结构改变和功能损伤^[21]。

综上所述,机体铁代谢可能通过炎症反应、氧化应激反应等机制参与 DN 的发生、发展。SF 水平与糖尿病肾损伤有一定相关性,可能成为早期诊断 DN 的新型标志物,为今后 DN 的防治提供了新的思路。本研究为横断面研究,不能推断 SF 与肾损伤的因果关系,且肾损伤的相关病因及机制较为复杂,因此,本课题组将开展更多的临床试验和基础研究来进一步探讨。

参考文献

[1] BRITO R,CASTILLO G,GONZALEZ J,et al. Oxidative stress in hypertension: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2015, 123 (6):325-335.

[2] KANG H T,LINTON J A,KWON S K,et al. Ferritin level is positively associated with chronic kidney disease in Korean men, based on the 2010-2012 Korean national health and nutrition examination survey[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(11):1058-1066.

[3] ZHU Y J,LIU X Z,LI N,et al. Association between iron status and risk of chronic kidney disease in Chinese adults [J]. Front Med (Lausanne), 2020, 6(1):303-311.

[4] YANO Y,FUJIMOTO S,ASAHI K,et al. Prevalence of chronic kidney disease in China [J]. Lancet, 2012, 380 (9838):213-216.

[5] HOJS R,EKART R,BEVC S,et al. Markers of inflammation and oxidative stress in the development and progression of renal disease in diabetic patients[J]. Nephron, 2016, 133(3):159-162.

- [6] CACHOFEIRO V, GOICOCHEA M, DE VINUESA S G, et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2008, 74(11): S4-S9.
- [7] THEIL E C, BEHERA R K, TOSHA T. Ferritins for chemistry and for Life[J]. *Coord Chem Rev*, 2013, 257(2): 579-586.
- [8] RAJPATHAK S N, CRANDALL J P, WYLIE-ROSETT J, et al. The role of iron in type 2 diabetes in humans[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790(7): 671-681.
- [9] GAO S, ZHAO D, QI Y, et al. The association between serum ferritin levels and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: a 10-year follow-up of the Chinese multi-provincial cohort study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 130(8): 154-162.
- [10] DONGIOVANNI P, RUSCICA M, RAMETTA R, et al. Dietary iron overload induces visceral adipose tissue insulin resistance[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(6): 2254-2263.
- [11] CHEN T, REN Y, GAO Y, et al. Serum gamma-glutamyl transferase and ferritin synergistically associated with the rate of chronic kidney disease[J]. *Dis Markers*, 2017, 2017: 9765259.
- [12] NAIRZ M, WEISS G. Iron in infection and immunity[J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 75(10): 100864-100868.
- [13] DEUGNIER Y, BARDOU-JACQUET E, LAINÉ F. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS) [J]. *Presse Med*, 2017, 46(12): e306-e311.
- [14] FERREIRA K P Z, OLIVEIRA S R, KALLAUR A P, et

al. Disease progression and oxidative stress are associated with higher serum ferritin levels in patients with multiple sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 373(2): 236-241.

- [15] MCCULLOUGH K, BOLISSETTY S. Ferritins in kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2020, 40(2): 160-172.
- [16] RADCLIFFE N J, SEAH J M, CLARKE M, et al. Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression[J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(1): 6-18.
- [17] WU Y H, WANG S Y, LI M X, et al. Serum ferritin independently predicts the incidence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13(1): 99-105.
- [18] ZHAO L, ZOU Y, ZHANG J, et al. Serum transferrin predicts end-stage renal disease in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(14): 2113-2124.
- [19] WLAZLO N, VAN GREEVENBROEK M M, FERREIRA I, et al. Iron metabolism is associated with adipocyte insulin resistance and plasma adiponectin; the cohort on diabetes and atherosclerosis Maastricht (CODAM) study[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(2): 309-315.
- [20] AL-GUBORY K H, FOWLER P A, GARREL C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(10): 1634-1650.
- [21] 陈芳, 王亿平. 慢性肾衰竭与氧化应激的关系及中医药干预研究进展[J]. *湖南中医杂志*, 2015, 31(2): 137-139.

(收稿日期: 2020-11-13 修回日期: 2021-06-24)

(上接第 2674 页)

参考文献

- [1] HUANG K, YANG T, XU J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 407-418.
- [2] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组(筹), 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国过敏性哮喘诊治指南(2019)[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(9): 636-654.
- [3] KUHL K, HANANIA N A. Targeting IgE in asthma[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2012, 18(1): 1-5.
- [4] 中华医学会呼吸病分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9): 675-697.
- [5] HAMELMANN E. The rationale for treating allergic asthma with anti-IgE[J]. *Eur Resp Rev*, 2007, 16(9): 61-66.
- [6] 王莲, 赵腾飞. 280 例儿童哮喘的过敏原检测临床分析[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2014, 1(3): 226-227.
- [7] BALDAARA R P, FERNANDES M F, BALDAARA L,

et al. Prevalence of allergen sensitization, most important allergens and factors associated with atopy in children[J]. *Sao Paulo Med J*, 2013, 131(5): 301-308.

- [8] SHEN H, HUA W, WANG P, et al. A new phenotype of asthma: chest tightness as the sole presenting manifestation[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 111(3): 226-227.
- [9] 秦茵茵, 吴国锋, 谢燕清. 老年患者慢性阻塞性肺疾病和哮喘临床分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11(2): 111-115.
- [10] 蒲宸伟, 薄建萍. 171 例成人支气管哮喘患者血清过敏原特异性 IgE 抗体和总 IgE 抗体检测结果分析[J]. *当代医学*, 2016, 22(11): 5-8.
- [11] LI J, KANG J, WANG C, et al. Omalizumab improves quality of life and asthma control in Chinese patients with moderate to severe asthma: a randomized phase III study[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8(4): 319-328.

(收稿日期: 2020-12-26 修回日期: 2021-04-09)