

脂蛋白 a 和超敏 C 反应蛋白联合检测对糖尿病肾病早期诊断的临床价值

孙文早 李红玲 范丽娜 邹毅 黄晶 秦前安 崔梅芳

摘要 目的 研究血清脂蛋白 a [Lp(a)] 和超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 在 2 型糖尿病患者血清中的含量, 并探讨其与 2 型糖尿病肾病早期联合诊断和预后的相关性。方法 采用 24h 尿蛋白排泄率 (UAER) 作为分组依据, 选取 120 例 2 型糖尿病患者, 其中单纯糖尿病组 73 例、糖尿病肾病组 47 例, 另选取 50 例健康体检者作为本研究的对照组; 检测上述各组研究对象血清中 Lp(a) 和 hs-CRP 的水平, 并与 UAER 进行相关性分析。结果 与健康对照组比较, 糖尿病患者 Lp(a) 与 hs-CRP 水平均显著升高 ($P < 0.01$); 糖尿病患者组间比较发现, 随着 UAER 的增加, Lp(a) 与 hs-CRP 水平呈递增趋势 ($P < 0.01$)。Lp(a) 与 hs-CRP 水平与 UAER 呈显著正相关 ($r = 0.387, P < 0.05$; $r = 0.782, P < 0.01$), Lp(a) 与 hs-CRP 变量间呈显著正相关 ($r = 0.793, P < 0.05$)。结论 Lp(a) 与 hs-CRP 可作为诊断 2 型糖尿病早期肾损害的敏感指标, 两者联合检测对糖尿病肾病的早期诊断及预后转归的判断具有重要的临床价值。

关键词 糖尿病肾病 脂蛋白(a) 超敏 C 反应蛋白

中图分类号 R587.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.036

Clinical Value of Joint Detection of Lipoprotein(a) and High-sensitivity C Reactive Protein in Early Diagnosis of Diabetic Nephropathy.

Sun Wenzao, Li Hongling, Fan Lina, et al. Department of Endocrinology, Xiantao First People's Hospital, Hubei 433000, China

Abstract Objective To investigate the correlation between lipoprotein(a) and high-sensitivity C reactive protein in patients with type 2 diabetic nephropathy and the clinical value of their combined detection in early diagnosis and prognosis of type 2 diabetic nephropathy. **Methods** According to the 24 hour urinary albumin excretion rate (UAER), 120 patients with type 2 diabetes mellitus were divided into simple diabetes (73 cases) and diabetic nephropathy (47 cases). A control group of health checker (50 cases) were selected. The serum levels of Lp(a) and hs-CRP were detected, the correlation between Lp(a), hs-CRP and UAER was analyzed. **Results** Compared with the control group, the levels of Lp(a) and hs-CRP increased significantly ($P < 0.01$). Compared with different groups of diabetic patients, the levels of Lp(a) and hs-CRP increased with the increase of UAER ($P < 0.01$). The levels of Lp(a) and hs-CRP were positively correlated with UAER ($r = 0.387, P < 0.05$; $r = 0.782, P < 0.01$). There was a significant positive correlation between Lp(a) and hs-CRP variables ($r = 0.793, P < 0.05$). **Conclusion** Lp(a) and hs-CRP can be used as sensitive markers in the diagnosis of early renal damage in type 2 diabetes mellitus. The joint detection has important clinical value in the early diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy.

Key words Diabetic nephropathy; Lipoprotein(a); High sensitive C reactive protein

2010 年, 全球成年糖尿病患者约为 2.85 亿, 预计到 2030 年糖尿病患者将增加 1 倍以上, 高达 4.39 亿^[1]。但国际糖尿病联盟最新公布数据显示在 2017 年全球糖尿病患者已达 4.25 亿, 估计到 2045 年糖尿病患者将达到 6.29 亿。我国糖尿病发生率也急剧增加, 目前成为仅次于心血管和肿瘤之后的第 3 大疾病^[2]。2 型糖尿病为一种胰岛素抵抗、脂代谢、高血压、高血糖和肥胖等联合构成的代谢紊乱综合征, 是

一种自身免疫性和慢性炎症所引起的血糖升高的慢性疾病, 常伴其他并发症存在^[3]。糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病的慢性并发症之一, 在我国 DN 的发生率每年呈递增趋势, 也是糖尿病并发症中致残、致死的重要原因^[4]。目前, 2 型糖尿病肾病的发病机制尚不明确, 患者尿蛋白的检测常作为临床诊断糖尿病肾病的重要证据^[5, 6]。由于 DN 呈进行性发展, 并且这种改变是不可逆的, 所以对患者的预后和生命质量造成了严重影响, 并且治疗难度较大, 无特效药物能改变这种变化。因此早期对 DN 进行诊断, 并进行相应治疗, 将对提高患者生存质量, 延

基金项目: 湖北省仙桃市 2016 年指导性科技研究与开发计划项目

作者单位: 433000 仙桃市第一人民医院内分泌科

通讯作者: 孙文早, 电子信箱: 2250312416@qq.com

长患者生命具有重要意义。本研究通过探讨 2 型糖尿病患者血清中 Lp(a) 及 hs-CRP 的含量及两者联合检测对糖尿病肾病病情发展的相关性,旨在为 DN 患者的早期诊断、临床转归、以及终末期发展方向提供新思路。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2016 年 9 月~2017 年 6 月来笔者医院住院就诊治疗的 2 型糖尿病患者 120 例,糖尿病的诊断根据 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准确诊。其中男性 65 例,女性 55 例,患者年龄 45~70 岁,病程 2~21 年。根据 24h 尿蛋白排泄率(UAER)将其分为两组,其中单纯糖尿病组 73 例,UAER < 30mg/24h;糖尿病肾病组 47 例,UAER > 30mg/24h。另选笔者医院同期健康体检者 50 例作为本研究的健康对照组,其中男性 34 例,女性 16 例,年龄 35~81 岁,均无器质性病变,血糖、血脂、UAER 均在正常范围,尿糖均为阴性。该实验方案经医院医学伦理委员会批准并经患者知情同意。

2. 血清 Lp(a) 和 hs-CRP 的检测:所有研究对象均空腹 8~12h,于次日清晨空腹抽静脉血 3ml,分离血清检测血清 Lp(a) 及 hs-CRP,同时留取 24h 尿(晨起 8:00 时~次日 8:00 时)。免疫比浊法测定 UAER。UAER 计算公式:UAER = 尿白蛋白(mg/ml) × 24h 尿量(ml)。笔者医院检验科检测各组 Lp(a)、hs-CRP 水平。脂蛋白 a 和 hs-CRP 试剂由北京利德曼公司提供,采用德国 Roche 公司 COBAS6000 全自动生化分析仪分别检测,使用与试剂配套的校准品及质控品。

3. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。各组间比较采用多个样本均数比较的方差分析,各项目间相互关系采用多因素线性相关和回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料比较:各组性别、年龄、体重、身高等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 一般临床资料比较

项目	对照组	单纯糖尿病组	糖尿病肾病组
n	50	73	47
男性/女性	34/16	38/35	27/20
年龄(岁)	57 ± 18.2	60 ± 21.1	62 ± 19.5
体重(kg)	60 ± 19.0	63 ± 18.3	65 ± 22.4
身高(cm)	166 ± 9.3	163 ± 11.9	165 ± 12.5

2.3 组 Lp(a)、hs-CRP 及 UAER 的比较:与对照组比较,单纯糖尿病组与糖尿病肾病组 UAER 增加,Lp(a)、hs-CRP 水平增高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。同时,随着 2 型糖尿病发展,即随着 UAER 逐步升高,与单纯糖尿病组比较,糖尿病肾病组 Lp(a)、hs-CRP 均显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 3 组中 Lp(a)、hs-CRP 及 UAER 的比较

参数	对照组 (n = 50)	单纯糖尿病组 (n = 73)	糖尿病肾病组 (n = 47)
Lp(a) (mg/L)	145 ± 60.63	253 ± 100.06	356 ± 154.72
hs-CRP (mmol/L)	1.23 ± 0.43	4.27 ± 1.30	12.76 ± 7.89
UAER (mg/24h)	15.65 ± 5.94	20.79 ± 8.47	35.65 ± 20.67

3. Lp(a)、hs-CRP 与 UAER 相关性分析:多因素线性相关分析显示,Lp(a)、hs-CRP 与 UAER 均呈显著正相关($r = 0.387$, $P < 0.05$; $r = 0.782$, $P < 0.01$),Lp(a) 与 hs-CRP 变量间呈显著正相关($r = 0.793$, $P < 0.05$)。

讨 论

研究表明,我国 2 型糖尿病的发生率呈逐年上升的趋势,且其严重并发症 DN 患者也逐年增多,糖尿病肾病患者死亡的主要原因为长期的高血糖刺激导致肾脏严重受损,最终致肾衰竭,严重威胁患者的生命健康^[7]。DN 患者临床表现可以分为 5 期,即肾小球高滤过和肾脏肥大期、正常白蛋白尿期、早期糖尿病肾病期(持续微量白蛋白尿期)、临床糖尿病肾病期和终末期肾衰竭期。由于 DN 病情进展缓慢,起病较隐匿,糖尿病肾病早期仅表现为肾小球体积轻微增大,基膜轻微增厚,肾小球滤过率相对增加,但相关尿蛋白的监测则完全在正常范围内,即便是糖尿病肾病Ⅲ期,其临床表现也仅为微量蛋白尿,现有诊断方法很难发现,部分实验室检测指标特异性与敏感度仍处于探索阶段,故急需寻求特异性与灵敏性较高的实验室诊断指标,早期发现 DN,早期进行相关治疗^[8~10]。

2 型糖尿病作为一种慢性炎症性疾病,高血糖导致患者的血清 Lp(a) 含量增加,对冠状动脉粥样硬化、肾动脉硬化以及其他部位的动脉硬化起着重要的作用。近年来随着脂质学说和炎症学说概念的提出,Lp(a) 和重要的急性时相反应蛋白 hs-CRP 在糖尿病及 DN 的发生、发展中的作用逐渐引起人们的关注^[11, 12]。因此本研究通过对正常健康对照者、糖尿病患者及 DN 患者血清中 Lp(a)、hs-CRP 与 UAER

的检测,探究 Lp(a)、hs-CRP 与糖尿病患者及 DN 患者之间的关系,为 DN 患者的早期诊断提供重要的临床依据。

研究显示,Lp(a)常沉积于肾小球微血管中,经氧化或糖基化修饰后,导致肾小球肥大及其他相应的病变。当 Lp(a)升高,糖尿病微血管病变程度增加^[13,14]。糖尿病所导致的微血管病变中,Lp(a)升高能导致纤溶酶原的活性受到抑制^[15]。本研究通过对 3 组检测对象血清中 Lp(a)及 hs-CRP 的检测,发现单纯糖尿病组与 DN 组 UAER 增加,Lp(a)、hs-CRP 水平明显增高,同时随着 2 型糖尿病发展,即随着 UAER 逐步增加,与单纯糖尿病组比较,DN 组 Lp(a)、hs-CRP 也显著升高,这表明 Lp(a)在糖尿病及 DN 的发生发展过程具有重要作用,同时也显示出 Lp(a)在 DN 的早期诊断中的重要意义。

而作为慢性炎症型疾病的 2 型糖尿病,由于糖尿病患者自身持续高血糖浓度,从而导致患者血流变的变化,继发机体的炎性反应。同时由于患者早期脂质等在肾脏的沉积,导致肾小球毛细血管变性硬化,进一步加重肾脏本身的缺血缺氧性改变,形成恶性循环,导致糖尿病患者处于高 hs-CRP 状态,导致 DN 的形成,这也是 DN 形成的一个重要原因^[16]。因此,这种模式会形成一种递增性的循环,导致血清 Lp(a)、hs-CRP 水平与肾脏的损害程度呈正相关。而本研究通过多因素线性相关分析也显示,Lp(a)、hs-CRP 与 UAER 均呈显著正相关,Lp(a)与 hs-CRP 变量间呈显著正相关。

综上所述,通过当前对 2 型糖尿病及其发展致 DN 过程致病机制的认识,同时结合本研究,笔者提出 2 型糖尿病患者通过 Lp(a)、hs-CRP 的检测能早期间接反映患者的肾脏损害程度,尤其当两者联合检测时,更能及时预警患者肾功能的减退与损伤,起到早发现、早治疗的理想效果。

参考文献

- 1 Tramonti G, Kanwar YS. Review and discussion of tubular biomarkers in the diagnosis and management of diabetic nephropathy[J]. Endo-

- crine, 2013,43(3):494-503
- 2 李春梦,张红,白妮,等. 糖化血红蛋白 A1c 和胱抑素 C 检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J]. 山西医药杂志,2018,47(4):415-417
- 3 彭翠华. 老年 2 型糖尿病患者血清超敏 C 反应蛋白与糖尿病肾病的相关性分析[J]. 当代医学,2012,18(13):33-34
- 4 石天闻,周迪夷,牟新. 不同剂量的活性维生素 D 治疗糖尿病肾病疗效的系统评价[J]. 浙江医学,2018,40(1):54-60
- 5 叶芸,李苏亮. β_2 -MG 与尿微量白蛋白及尿微量白蛋白/肌酐在糖尿病肾病早期诊断的应用[J]. 实用医技杂志,2007,14(16):2120-2122
- 6 周敏. 尿微量白蛋白检测用于糖尿病肾病患者早期诊断中的效果分析[J]. 糖尿病新世界,2016,19(23):80-81
- 7 周青霞. 血清糖化血红蛋白、C 反应蛋白及微量白蛋白水平与老年糖尿病肾病患者肾微血管病变的相关性[J]. 中国老年学杂志,2015,35(4):900-902
- 8 姚碧婉. 多项生化检测指标对糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(14):1873-1874
- 9 谭婷婷,程莉,魏红霞,等. HbA1c、尿 AAG 和血清 CysC 对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 临床检验杂志,2015,33(11):827-829
- 10 范瑾. 血清及尿液特定蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 检验医学与临床,2017,14(5):689-690
- 11 Chandni R,Ramamoorthy KP. Lipoprotein(a) in type 2 diabetic subjects and its relationship to diabetic microvascular complications[J]. World J Diabetes, 2012,3(5):105-109
- 12 Kumar A,Mittal R. Mapping Txnip:key connexions in progression of diabetic nephropathy[J]. Pharmacol Rep,2017,70(3):614-622
- 13 蔡俊玮,李雪锋,徐焱成,等. 血清胆红素及超敏 C 反应蛋白与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 临床内科杂志,2015,32(7):490-491
- 14 Kaur S,Singh P,Indu V,et al. Fibrinogen, Lp(a), microalbuminuria and left ventricular mass index: cardiovascular disease risk factors in diabetes[J]. Indian J Clin Biochem,2012,27(1):94-96
- 15 Marino KR,Lundberg RL,Jasrotia A,et al. A predictive model for lack of partial clinical remission in new-onset pediatric type 1 diabetes[J]. PLoS One, 2017,12(5):e0176860
- 16 Toro R,Segura E,Nuñezcortes JM,et al. Relationship between lipoprotein(a) and micro/macro complications in type 2 diabetes mellitus: a forgotten target[J]. J Geriatr Cardiol,2015,12(2):93-99

(收稿日期:2018-04-20)

(修回日期:2018-05-18)