

关,也可能与女性患者血浆总蛋白、白蛋白和肌肉/体重比男性低,体脂含量相对较高有关^[17]。另外本研究样本量较少,仍需要收集大样本做进一步的随机对照研究。

综上所述,ED₉₅罗库溴铵和 ED₉₅顺式阿曲库铵联合使用时,缩短了诱导时肌松起效时间,为手术时间约为 1h 的腹腔镜胆囊切除术患者提供了良好的肌松效果且术后肌力恢复良好。

参考文献

- 1 Eikermann M. Hidden universality of residual neuromuscular block [J]. Br J Anaesth, 2016, 116(3): 435-436
- 2 Maybauer DM, Geldner G, Blobner M, et al. Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium [J]. Anaesthesia, 2007, 62(1): 12-17
- 3 Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, et al. Residual neuromuscular block in the elderly: incidence and clinical implications [J]. Anesthesiology, 2015, 123(6): 1322-1336
- 4 Park WY, Choi JC, Yun HJ, et al. Optimal dose of combined rocuronium and cisatracurium during minor surgery: a randomized trial [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(10): e9779
- 5 Mak PH, Irwin MG. The effect of cisatracurium and rocuronium on cisatracurium precurarization and the priming principle [J]. J Clin Anesth, 2004, 16(2): 83-87
- 6 Ahn BR, Kim SH, Yu BS, et al. The effect of low dose ketamine and priming of cisatracurium on the intubating condition and onset time of cisatracurium [J]. Korean J Anesthesiol, 2012, 63(4): 308-313
- 7 Kim SH, So KY, Jung KT. Effect of magnesium sulfate pretreatment on onset and recovery characteristics of cisatracurium [J]. Korean J Anesthesiol, 2012, 62(6): 518-523
- 8 Kim KS, Chun YS, Chon SU, et al. Neuromuscular interaction be-

- tween cisatracurium and mivacurium, atracurium, vecuronium or rocuronium administered in combination [J]. Anaesthesia, 1998, 53(9): 872-878
- 9 Nigrovic V, Amann A. Simulation of interaction between two non-depolarizing muscle relaxants: generation of an additive or a supra-additive neuromuscular block [J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2004, 31(2): 157-179
- 10 汤军. 非去极化肌松药的联合应用 [J]. 国外医学:麻醉与复苏分册, 1997, 18(4): 204-206
- 11 Cammu G, de Baerdemaeker L, den Blauwen N, et al. Postoperative residual curarization with cisatracurium and rocuronium infusions [J]. Eur J Anaesthesiol, 2002, 19(2): 129-134
- 12 Mencke T, Zitzmann A, Machmueller S, et al. Anesthesia with propofol versus sevoflurane: does the longer neuromuscular block under sevoflurane anesthesia reduce laryngeal injuries [J]. Anesthesiol Res Pract, 2013, 2013: 723168
- 13 Lee HJ, Kim KS, Jeong JS, et al. The influence of mild hypothermia on reversal of rocuronium-induced deep neuromuscular block with sugammadex [J]. BMC Anesthesiol, 2015, 15: 7
- 14 Smit C, De Hoogd S, Brüggemann R, et al. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2018, 14(3): 275-285
- 15 胡先保, 郑翔, 朱军, 等. 不同年龄、性别的肝功能不全患者靶控输注顺苯磺酸阿曲库胺的药效及药代学研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(11): 186-188
- 16 张新建, 徐世元, 周健, 等. 性别对腹部手术病人罗库溴铵肌松作用的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2006, 26(4): 296-298
- 17 Shi HJ, Liang QB. Impact of gender on the dose-effect relationship of cisatracurium [J]. Nanfang Yike Daxue Xuebao, 2011, 31(7): 1287-1289

(收稿日期:2019-07-08)

(修回日期:2019-07-30)

早期 2 型糖尿病肾病患者血糖波动与氧化应激及尿白蛋白肌酐比、尿 β_2 微球蛋白的相关性研究

周建华 李晓华 贝鹏剑 徐艳红 李丽华 朱 玮

摘 要 **目的** 探讨糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)达标的早期 2 型糖尿病肾病患者血糖波动与氧化应激及尿白蛋白肌酐比(urinary albumin creatinine ratio, UACR)、尿 β_2 微球蛋白(urinary β_2 -microglobulin, U β_2 -MG)的相关性。**方法** 横断面研究 120 例血糖达标的早期 2 型糖尿病肾病患者的临床资料。行连续 72h 动态血糖监测(continuous glucose monitoring system, CGMS), 计算 MAGE; 收集患者一般资料, 外周血检测血脂、HbA1c、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS), 晨尿检测 UACR; 采用

基金项目:上海市浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划项目(PWRq2016-30)

作者单位:200137 上海中医药大学附属第七人民医院内分泌与代谢科

通讯作者:李晓华, 电子信箱:13816805177@163.com

免疫比浊法检测 24h $U\beta_2 - MG$; 采用酶联免疫吸附法检测 24h 尿游离 8-异前列腺素 $F_{2\alpha}$ (8-iso prostaglandin $F_{2\alpha}$, 8-isoPGF $_{2\alpha}$) 评价氧化应激水平。两两比较采用 t 检验或秩和检验, 相关性因素分析采用多元线性逐步回归分析。**结果** 微量蛋白尿组 MAGE、FINS、8-isoPGF $_{2\alpha}$ 及 $U\beta_2 - MG$ 高于正常蛋白尿组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 血糖波动大的正常蛋白尿组 MAGE、 $U\beta_2 - MG$ 、8-isoPGF $_{2\alpha}$ 高于血糖波动小的正常蛋白尿组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), UACR 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 血糖波动大的微量蛋白尿组 MAGE、TG、BMI、8-isoPGF $_{2\alpha}$ 及 UACR、 $U\beta_2 - MG$ 高于血糖波动小的微量蛋白尿组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。MAGE、LDL-C 是 8-isoPGF $_{2\alpha}$ 独立影响因素 ($P < 0.01$), 其中 MAGE 与 8-isoPGF $_{2\alpha}$ 相关系数最大。8-isoPGF $_{2\alpha}$ 是正常蛋白尿组 $U\beta_2 - MG$ 独立影响因素, MAGE 是微量蛋白尿组 $U\beta_2 - MG$ 独立影响因素, MAGE、8-isoPGF $_{2\alpha}$ 、TG 是微量蛋白尿组 UACR 独立影响因素, 其中 MAGE 与 UACR 相关系数最大。**结论** 早期 2 型糖尿病肾病患者 MAGE 与 8-isoPGF $_{2\alpha}$ 密切相关, $U\beta_2 - MG$ 在正常蛋白尿阶段即开始升高, 并与 MAGE 及 8-isoPGF $_{2\alpha}$ 独立相关, UACR 与 MAGE 密切相关。

关键词 糖尿病肾病 平均血糖波动幅度 氧化应激 尿白蛋白肌酐比尿 β_2 微球蛋白

中图分类号 R587 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.030

Study on the Correlation Between Glucose Fluctuation and Oxidative Stress, UACR, $U\beta_2 - MG$ in Patients with Early Type 2 Diabetic Nephropathy. Zhou Jianhua, Li Xiaohua, Bei Pengjian, et al. Department of Endocrinology and Metabolism, Seventh People's Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China

Abstract Objective To explore the correlation between glucose fluctuation and oxidative stress, UACR, $U\beta_2 - MG$ in patients with early type 2 diabetic nephropathy whose hemoglobin A1c (HbA1c) is up to standard. **Methods** The clinical data of 120 patients with early type 2 diabetic nephropathy whose blood sugar was up to the standard were studied cross-sectionally. MAGE was calculated by continuous glucose monitoring system (CGMS). General data of patients were collected, and blood lipids, HbA1c, fasting insulin (FINS), UACR in morning urine, 24h $U\beta_2 - MG$ by immunoturbidimetry, 8-iso prostaglandin $F_{2\alpha}$ (8-isoPGF $_{2\alpha}$) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). 8-isoPGF $_{2\alpha}$ were used to evaluate oxidative stress level. T-test or rank sum test were used for comparison, and multiple linear stepwise regression analysis was used for correlation analysis. **Results** The levels of MAGE, FINS, 8-isoPGF $_{2\alpha}$ and $U\beta_2 - MG$ in microalbuminuria group were higher than those in normal albuminuria group ($P < 0.05$). The levels of MAGE, $U\beta_2 - MG$ and 8-isoPGF $_{2\alpha}$ in normal albuminuria group with high glucose fluctuation were higher than those in normal protein group with low glucose fluctuation ($P < 0.05$), and there was no significant difference in UACR ($P > 0.05$). The levels of MAGE, TG, BMI, 8-isoPGF $_{2\alpha}$, UACR and $U\beta_2 - MG$ in microprotein group with high glucose fluctuation were higher than those in microprotein group with small glucose fluctuation ($P < 0.05$). MAGE and LDL-C were independent influencing factors of 8-isoPGF $_{2\alpha}$ ($P < 0.01$), and the correlation coefficient between MAGE and 8-isoPGF $_{2\alpha}$ was the largest. 8-isoPGF $_{2\alpha}$ is the independent influencing factor of $U\beta_2 - MG$ in normal proteinuria group. MAGE is the independent influencing factor of $U\beta_2 - MG$ in microalbuminuria group. MAGE, 8-isoPGF $_{2\alpha}$ and TG are the independent influencing factors of UACR in microalbuminuria group, and the correlation coefficient between MAGE and UACR is the largest. **Conclusion** MAGE is closely related to 8-isoPGF $_{2\alpha}$ in patients with early type 2 diabetic nephropathy. $U\beta_2 - MG$ begins to increase in normal proteinuria stage, and is independently related to MAGE and 8-isoPGF $_{2\alpha}$. UACR is closely related to MAGE.

Key words Diabetic nephropathy; Glucose fluctuation; Oxidative stress; UACR; $U\beta_2 - MG$

糖尿病肾病是常见的糖尿病微血管并发症, 患病率达 20% ~ 40%^[1]。而糖尿病肾病早期是可逆的, 晚期通常是不可逆的, 治疗效果不尽人意, 仍然是终末期肾病的主要病因^[2]。因此, 早期糖尿病肾病的防治对减少终末期肾病的发生有重要的现实意义。已有研究显示, 血糖波动与糖尿病肾病的发生、发展密切相关, 但对于血糖控制良好的患者, 其血糖波动与糖尿病肾病相关性的临床研究, 报道较少^[3]。本研究拟观察 HbA1c 达标的早期糖尿病肾病患者血糖波动与氧化应激、UACR 及 $U\beta_2 - MG$ 的相关性, 为早期糖尿病肾病的防治寻找新的切点, 为临床平稳降糖提供理论依据。

对象与方法

1. 研究对象: 选取 2016 年 11 月 ~ 2018 年 11 月于笔者医院内分泌科就诊的 2 型糖尿病患者 120 例。入选标准: ①符合 1999 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 2 型糖尿病诊断标准; ②两次 UACR 平均值 $< 30 \text{ mg/mm}$; ③HbA1c $\leq 7\%$; ④近 3 个月未改变降糖方案; ⑤合并糖尿病视网膜病变; ⑥无低蛋白血症及贫血; ⑦排除糖尿病急性并发症、严重大血管并发症 (如心肌梗死、脑梗死) 及其他可能影响糖代谢 (如肺感染、心力衰竭、肾衰竭等) 的疾病; ⑧排除其他类型的非糖尿病肾病; ⑨排除合并高血压病患者; ⑩排除近期使用影响糖代谢及抗氧化应

激药物的患者。根据两次 UACR 平均值分成两组:A 组:UACR < 3mg/mmol, B 组:3mg/mmol ≤ UACR < 30mg/mmol;根据 MAGE 分成 4 组:A1 组:MAGE < 3mmol/L, A2 组:MAGE ≥ 3mmol/L, B1 组:MAGE < 3mmol/L, B2 组:MAGE ≥ 3mmol/L。本研究经笔者医院医学伦理学委员会批准,患者及家属知情并同意本研究。

2. 研究方法:两组患者均测量身高、体重、腰围,计算体重指数(body mass index, BMI),予 CGMS 监测 72h 评估 MAGE,外周血检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、总甘油三酯(total triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL - C)、LDL - C、FINS、HbA1c,留取晨尿监测 UACR,24h 尿检测 Uβ₂ - MG 及 8 - isoPGF_{2α}。血脂分析采用贝克曼 5800 全自动生化分析仪,FINS 测定采用电化学发光法,HbA1c 测定采用离子交换高效液相色谱分析法,UACR 采用免疫比浊法及肌酐比色法检测,Uβ₂ - MG 采用免疫比浊法检测,8 - isoPGF_{2α}测定(美国 Cayman 公司试剂盒)采用酶联免疫吸附法(西班牙 Triturus 全自动酶免)。

3. 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,所有变量均行正态性检验和方差齐性检验,

MAGE、FINS 不符合正态分布,取自然对数进行正态化后行相关统计分析,Uβ₂ - MG 不符合正态分布,A 组 Uβ₂ - MG 取自然对数进行正态化后行相关统计分析,两组间比较采用 *t* 检验,非正态分布数据两组间比较采用秩和检验,相关因素分析采用多元线性逐步回归分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本资料:共 120 例 HbA1c ≤ 7% 的 2 型糖尿病患者行 CGMS,研究对象的基本资料详见表 1。AB 两组间性别匹配,年龄、TC、LDL - C、TG、HDL - C、BMI、腰围比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);B 组 MAGE、FINS、8 - isoPGF_{2α} 及 Uβ₂ - MG 高于 A 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。A1、A2 两组间性别匹配,年龄、FINS、TC、LDL - C、TG、HDL - C、BMI、腰围及 UACR 比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);A2 组 MAGE、Uβ₂ - MG、8 - isoPGF_{2α} 高于 A1 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。B1、B2 两组间性别匹配,年龄、FINS、TC、LDL - C、腰围比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);与 B1 组比较,B2 组 MAGE、TG、BMI、8 - isoPGF_{2α} 及 UACR、Uβ₂ - MG 高于 B1 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),HDL - L 低于 B1 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 1 患者基本资料 [$\bar{x} \pm s, n, M(Q_1 \sim Q_3)$]

组别	A 组	B 组	<i>t</i>	<i>P</i>	A1 组	A2 组	<i>t</i>	<i>P</i>	B1 组	B2 组	<i>t</i>	<i>P</i>
<i>n</i>	60	60	-	-	34	26	-	-	27	33	-	-
男性/女性	32/28	34/26	-	-	18/16	14/12	-	-	16/11	18/15	-	-
年龄(岁)	50.45 ± 11.14	51.15 ± 14.51	-0.30	0.77	52.79 ± 10.53	47.38 ± 11.38	1.90	0.06	48.78 ± 13.95	53.09 ± 14.88	-1.15	0.26
腰围(cm)	81.59 ± 9.44	79.06 ± 12.85	1.23	0.22	82.90 ± 7.06	79.87 ± 11.80	1.24	0.22	76.46 ± 12.80	81.20 ± 12.67	-1.43	0.16
BMI(kg/m ²)	23.29 ± 1.48	22.97 ± 1.75	1.09	0.28	23.11 ± 1.23	23.53 ± 1.76	-1.09	0.28	21.99 ± 1.45	23.77 ± 1.56 ^Δ	-4.54	0.00
HbA1c(%)	6.58 ± 0.24	6.60 ± 0.24	-	-	6.60 ± 0.24	6.54 ± 0.24	-	-	6.61 ± 0.26	6.58 ± 0.23	-	-
UACR(mg/mmol)	1.81 ± 0.71	13.66 ± 7.06	-	-	1.73 ± 0.69	1.91 ± 0.72	-0.10	0.32	6.78 ± 3.00	19.30 ± 3.30 ^Δ	-15.23	0.00
Uβ ₂ - MG(mg/L)	0.32(0.10 ~ 1.34)	3.30(0.56 ~ 7.28) *	-	0.00	0.24 ± 0.10	0.77 ± 0.30 [#] - 13.54	0.00	0.00	2.46 ± 0.97	3.95 ± 1.19 ^Δ	-5.22	0.00
MAGE(mmol/L)	2.95 ± 0.84	3.69 ± 1.18 *	-3.67	0.00	2.44 ± 0.44	3.63 ± 0.74 [#] - 7.28	0.00	0.00	2.59 ± 0.40	4.58 ± 0.76 ^Δ	-12.58	0.00
FINS(pmol/L)	54.40 ± 59.47	59.41 ± 28.25 *	-2.39	0.02	56.02 ± 75.10	52.29 ± 29.87	-0.72	0.48	61.28 ± 26.45	57.91 ± 29.96	0.83	0.41
TC(mmol/L)	4.42 ± 1.20	4.60 ± 1.53	-0.70	0.49	4.35 ± 1.06	4.52 ± 1.38	-0.55	0.59	4.41 ± 1.68	4.75 ± 1.40	-0.84	0.41
LDL - C(mmol/L)	2.05 ± 0.84	2.13 ± 0.77	-0.54	0.59	2.02 ± 0.78	2.09 ± 0.94	-0.28	0.78	1.95 ± 0.84	2.28 ± 0.68	-1.72	0.09
TG(mmol/L)	1.35 ± 0.52	1.45 ± 0.51	-1.02	0.31	1.32 ± 0.42	1.39 ± 0.64	-0.51	0.61	1.18 ± 0.42	1.67 ± 0.47 ^Δ	-4.16	0.00
HDL - C(mmol/L)	0.92 ± 0.30	0.82 ± 0.29	1.77	0.08	0.87 ± 0.25	0.98 ± 0.35	-1.50	0.14	0.91 ± 0.20	0.75 ± 0.33 ^Δ	2.28	0.03
8 - isoPGF _{2α} (pg/ml)	110.77 ± 27.17	148.08 ± 35.73 *	-6.44	0.00	87.93 ± 4.14	140.65 ± 9.03 [#] - 30.22	0.00	0.00	111.40 ± 11.67	178.10 ± 13.36 ^Δ	-20.36	0.00

与 A 组比较,**P* < 0.05;与 A1 组比较,[#]*P* < 0.05;与 B1 组比较,^Δ*P* < 0.05

2. 多元线性逐步回归分析 8 - isoPGF_{2α} 影响因素:以 8 - isoPGF_{2α} 为因变量,MAGE、年龄、FINS、TC、LDL - C、TG、HDL - C、BMI、腰围为自变量,仅 MAGE、LDL - C 进入最终方程,方程为:8 - isoPGF_{2α} = 17.267 + 201.031MAGE + 5.719LDL - C,其中 MAGE 与 8 - isoPGF_{2α} 相关系数最大。

3. 多元线性逐步回归分析 A 组 Uβ₂ - MG 影响因素:以 Uβ₂ - MG 为因变量,MAGE、年龄、FINS、TC、LDL - C、TG、HDL - C、BMI、腰围、8 - isoPGF_{2α}、UACR 为自变量,仅 8 - isoPGF_{2α} 进入最终方程,方程为:Uβ₂ - MG = -1.624 + 0.011 8 - isoPGF_{2α}。

4. 多元线性逐步回归分析 B 组 Uβ₂ - MG 影响

因素:以 $U\beta_2 - MG$ 为因变量, $MAGE$ 、年龄、 $FINS$ 、 TC 、 $LDL - C$ 、 TG 、 $HDL - C$ 、 BMI 、腰围、 $8 - isoPGF_{2\alpha}$ 、 $UACR$ 为自变量, 仅 $MAGE$ 进入最终方程, 方程为 $U\beta_2 - MG = 0.495 + 5.123 MAGE$ 。

5. 多元线性逐步回归分析 B 组 $UACR$ 影响因素: 以尿 ACR 为因变量, $MAGE$ 、年龄、 $FINS$ 、 TC 、 $LDL - C$ 、 TG 、 $HDL - C$ 、 BMI 、腰围、 $8 - isoPGF_{2\alpha}$ 、 $U\beta_2 - MG$ 为自变量, 仅 $MAGE$ 、 $8 - isoPGF_{2\alpha}$ 、 TG 进入最终方程, 方程为 $UACR = -12.495 + 13.548MAGE + 0.1038 - isoPGF_{2\alpha} + 2.458TG$, 其中 $MAGE$ 与 $UACR$ 相关系数最大。

讨 论

早期糖尿病肾病的肾损伤包括肾小球和肾小管两部分。微量尿白蛋白是糖尿病肾病公认的肾小球损伤早期的临床表现, 也是诊断糖尿病肾病的主要依据, 其评价指标为 $UACR$ 。有研究表明, 糖尿病肾小管病变可能比肾小球病变早发生, 为糖尿病肾病的早期诊断提供了一条潜在的途径。 β_2 微球蛋白是由体内淋巴细胞、血小板等有核细胞恒定产生, 在正常情况下能自由通过肾小球, 几乎全部被近曲小管重吸收, 是反映肾小管功能的敏感指标^[4]。因此, 本研究选用 $UACR$ 作为评价肾小球损伤的指标, $U\beta_2 - MG$ 作为评价肾小管损伤的指标。本研究结果显示, 相较于正常蛋白尿组, 微量蛋白尿组 $U\beta_2 - MG$ 明显增加, 与 Ekrikpo 等^[4] 研究一致。

本研究还发现, 与正常蛋白尿组比较, 微量蛋白尿组 $MAGE$ 、 $FINS$ 、 $8 - isoPGF_{2\alpha}$ 更高, 差异有统计学意义。 $MAGE$ 目前被认为是评估日内血糖波动的金标准, $8 - isoPGF_{2\alpha}$ 为自由基介导的花生四烯酸氧化形成的产物, 是反映氧化应激的可靠指标^[5,6]。也就是说, 微量蛋白尿组血糖波动更大, $U\beta_2 - MG$ 水平更高, 氧化应激水平更高, 空腹胰岛素水平更高。已有研究认为, 胰岛素抵抗或空腹高胰岛素血症与糖尿病肾病密切相关, 血糖波动参与糖尿病肾病的发生、发展, 但机制尚不明确^[7]。氧化应激是糖尿病肾病发病的重要机制。大多研究证实, 血糖波动通过氧化应激引起糖尿病肾脏损伤。本研究通过相关性分析发现, $MAGE$ 与 $8 - isoPGF_{2\alpha}$ 密切相关。在微量蛋白尿组, 与血糖波动小组比较, 血糖波动大组 TG 、 BMI 、 $UACR$ 、 $U\beta_2 - MG$ 及尿 $8 - isoPGF_{2\alpha}$ 水平更高, 通过相关性分析发现, $UACR$ 与 $MAGE$ 、 $8 - isoPGF_{2\alpha}$ 、 TG 相关, $U\beta_2 - MG$ 仅与 $MAGE$ 相关。

本研究结果显示, 血糖波动可能通过氧化应激损

伤肾小球及肾小管。一项系统性回顾性研究发现, 在 10 项 2 型糖尿病患者研究中, 有 9 项报告显示血糖变异性与糖尿病微血管并发症进展呈显著正相关^[3]。体外研究结果显示, 与持续高葡萄糖处理组比较, 间歇性高葡萄糖处理组通过上调骨桥蛋白的表达加剧大鼠系膜细胞增生和胶原合成^[8]。动物实验研究发现, 与持续高血糖组比较, 血糖波动组糖尿病大鼠肾小球肥大, 毛细血管基膜增厚, 肾小囊腔扩大, 基质增加, 肾小管体积、肾肥大指数、肾小球硬化指数和 IV 型胶原含量均呈上升趋势, 血糖波动可能通过 $ERK/MAPK$ 和 $TGF - \beta/SMAD$ 信号通路增加胶原生成和抑制胶原降解来加速糖尿病小鼠肾纤维化的趋势^[9,10]。同时, 动物实验研究表明, 糖尿病大鼠肾脏存在氧化应激, 肾小管间质纤维化与氧化应激水平相关, 而抗氧化治疗能保护肾脏^[11,12]。BuTeava 等^[13] 研究发现, 血糖波动大的糖尿病患者处于高氧化应激的状态, 血糖波动的减小可以降低患者体内的氧化应激水平。体外研究发现, 急性波动性高血糖加剧了内皮细胞的氧化应激及促炎性因子的表达^[14]。动物实验研究发现, 血糖波动增加了肾组织的氧化应激, 抑制了 Akt 信号通路, 加剧了肾组织超微结构的损害^[15]。而糖化血红蛋白水平的波动减少, 糖尿病肾病的发生率则较低^[16]。同样的, 抗氧化治疗可以改善糖尿病肾脏损伤^[17,18]。

本研究还发现, 在正常蛋白尿组, 与血糖波动小组比较, 血糖波动大组 $U\beta_2 - MG$ 及尿 $8 - isoPGF_{2\alpha}$ 水平更高, 差异有统计学意义, 但 $UACR$ 差异无统计学意义, 并且相关性分析提示 $U\beta_2 - MG$ 与 $8 - isoPGF_{2\alpha}$ 密切相关。笔者推测血糖波动通过氧化应激损伤肾小球及肾小管, 而早在肾小球损伤之前, 即正常蛋白尿阶段, 血糖波动可能已经通过氧化应激损伤了肾小管, 导致肾小管重吸收功能障碍。Han 等^[19] 发现, 线粒体 ROS 过度产生后, 通过硫氧还蛋白/硫氧还蛋白相互作用蛋白激活 $NLRP3/IL - 1\beta$ 通路, 引起肾小管氧化损伤。有研究表明, 导致微量白蛋白尿的最初肾损害是在糖尿病患者肾小球电荷屏障受损之前发生的电荷依赖性肾小管蛋白重吸收的障碍。一项来自印度的小样本的横断面研究显示, 微量蛋白尿组和大蛋白尿组的尿胱抑素 C 显著高于正常蛋白尿组, 且与尿 ACR 呈正相关, 而 46 例正常蛋白尿患者中, 11 例尿胱抑素 C 水平升高, 提示早期肾小管功能障碍^[20]。这一发现支持糖尿病肾病肾小管损害早于肾小球损害的认识。Eriguchi 等^[21] 研究发现, 血管紧张素转换

酶在肾小管损伤和蛋白尿的发生中发挥关键作用,肾小管损伤,而不是肾小球的超滤过,是早期糖尿病肾病中微量白蛋白尿的主要原因。Hashimoto 等^[22]研究发现,肾小管多糖的改变可能导致糖尿病大鼠早期糖尿病肾病。Udomah 等^[23]发现,非洲糖尿病患者反映早期肾小管功能障碍的尿 N - 乙酰 - β - D - 氨基葡萄糖酶(urinary N - acetyl - β - D - glucosaminidase, NAG)比尿蛋白更早升高,提示肾小管功能障碍可能发生于肾小球损伤前。

有研究发现,超过 1/3 的正常白蛋白尿糖尿病患者尿 β_2 微球蛋白超出正常范围,而只有 16.3% 的正常尿 β_2 - MG 糖尿病患者有微量白蛋白尿,这个区别在比例上差异有统计学意义,表明尿 β_2 - MG 可能早于尿白蛋白出现,提示肾小管病变早于肾小球病变^[24]。也有研究发现,正常蛋白尿患者肾小球滤过率与近端小管钠重吸收分数之间有强相关性,肾小球高滤过的患者从正常尿发展为微量白蛋白尿的风险更高,其主要是由于肾小管肥大和间质扩张所致,而近端小管再吸收增加又导致肾小球高滤过^[25]。球管反馈可能解释早期糖尿病肾病初始升高后肾小球滤过率的降低,而小管间质损伤(尤其是萎缩的近端小管)导致钠的再吸收减少,因此后期肾小球滤过率降低。本研究结果支持肾小管损伤先于肾小球损伤的观点,血糖波动引起的肾损害可能最早源于氧化应激导致的肾小管损伤。但本研究样本量较小,研究结果需要开展更大的多中心的横断面或前瞻性研究来进一步证实,其具体的分子机制也仍需开展进一步的体外研究及动物实验研究来阐述和揭示。

综上所述,血糖波动通过氧化应激参与早期糖尿病肾病的发生、发展,在出现微量蛋白尿之前,可能已经损伤肾小管,导致肾小管重吸收功能障碍。因此,血糖波动致肾小管损伤的分子机制的研究可能是早期糖尿病肾病防治的新的方向。而在糖尿病患者的综合管理中,除了要追求 HbA1c 的达标,还要尽可能选用能减少餐后血糖波动的药物,减少血糖波动,以期减少糖尿病肾病的发生发展。此外,早期的抗氧化治疗以及氧化应激致肾小管损伤的下游通路的阻断,都有望成为糖尿病肾病的防治手段。

参考文献

- 1 Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, *et al.* Diabetic kidney disease; a report from an ADA consensus conference[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(4): 510 - 533
- 2 Williams ME. Diabetic CKD/ESRD 2010: a progress report? [J]. *Semin Dial*, 2010, 23(2): 129 - 133

- 3 Nalysnyk L, Hernandez - Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(4): 288 - 298
- 4 Ekrikpo UE, Effa EE, Akpan EE, *et al.* Clinical utility of urinary β_2 - microglobulin in detection of early nephropathy in african diabetes mellitus patients[J]. *Int J Nephrol*, 2017, 40(9): 171 - 173
- 5 周健, 贾伟平. 血糖波动的评估方法及研究进展[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(3): 261 - 264
- 6 Siegelar SE, Kulik W, van Lenthe H, *et al.* A randomized clinical trial comparing the effect of basal insulin and inhaled mealtime insulin on glucose variability and oxidative stress[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(7): 709 - 714
- 7 Filippone EJ, Gupta A, Farber JL. Normoglycemic diabetic nephropathy: the role of insulin resistance[J]. *Case Rep Nephrol Urol*, 2014, 4(2): 137 - 143
- 8 Sun J, Xu Y, Deng H, *et al.* Involvement of osteopontin upregulation on mesangial cells growth and collagen synthesis induced by intermittent high glucose[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 109(6): 1210 - 1221
- 9 Wang H, Wang A, Lei M, *et al.* Effect of blood glucose fluctuation and the sustained high blood glucose on renal pathological change and collagen IV expression in diabetic rats[J]. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban*, 2013, 38(8): 818 - 823
- 10 Cheng X, Gao W, Dang Y, *et al.* Both ERK/MAPK and TGF - β /Smad signaling pathways play a role in the kidney fibrosis of diabetic mice accelerated by blood glucose fluctuation[J]. *J Diabetes Res*, 2013, 46(3): 740 - 747
- 11 Zou C, Xie R, Bao Y, *et al.* Iron chelator alleviates tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy rats by inhibiting the expression of tenascin C and other correlation factors[J]. *Endocrine*, 2013, 44(3): 666 - 674
- 12 Gao Y, Zhang RR, Li JH, *et al.* Radix Astragali lowers kidney oxidative stress in diabetic rats treated with insulin[J]. *Endocrine*, 2012, 42(3): 592 - 598
- 13 Butaeva SG, Ametov AS, Bugrov AV, *et al.* Glycemic variability and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus during combined glucose - lowering therapy[J]. *Ter Arkh*, 2017, 89(10): 36 - 39
- 14 Wu N, Shen H, Liu H, *et al.* Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro - inflammatory cytokine expression in vivo[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 109 - 121
- 15 Ying C, Zhou X, Chang Z, *et al.* Blood glucose fluctuation accelerates renal injury involved to inhibit the AKT signaling pathway in diabetic rats[J]. *Endocrine*, 2016, 53(1): 81 - 96
- 16 Huang IC, Wang PW, Liu RT, *et al.* The influence of self - monitoring blood glucose frequency on the oscillation of hemoglobin A1c and chronic complications[J]. *Chang Gung Med J*, 2012, 35(1): 46 - 53
- 17 Mou Z, Feng Z, Xu Z, *et al.* Liang G. Schisandrin B alleviates diabetic nephropathy through suppressing excessive inflammation and oxidative stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(1): 243 - 249

(下转第 145 页)

要因素。

我国是人口大国,考虑到综合国情,对我国所有肝硬化患者常规行糖尿病确诊检查的可能性较小。因而需要较为简单直观的初步筛查标准,更加科学地、有选择地对肝硬化患者进行血糖监测管理。本研究构建的 *Logistic* 回归分析模型所绘制的曲线下面积为 0.763,敏感度为 63.5%,特异性为 77.6%,准确度为 71.3%,能够对肝硬化患者继发糖代谢异常的高危人群起到较好的初筛效果。本研究建议对年龄大,病程长,长期饮酒,合并高血脂水平及高血压的丙肝病毒感染肝硬化患者密切关注血糖变化,必要时行糖耐量实验,及时改善肝功能的同时调整血糖水平。

综上所述,肝硬化患者有较高的胰岛素抵抗,某些患者甚至会发展到肝源性糖尿病阶段。国外研究提示糖代谢异常是影响肝硬化患者长期生存的危险因素之一^[19]。本研究建立的 *Logistic* 回归分析模型有较高的敏感度及特异性,可为临床医生的诊治提供一定的参考价值。同时,希望通过本项研究,可以提高临床医生对此类患者的重视。然而,本模型纳入样本量较少,且既往相关文献多以回顾性研究为主,所以仍需开展前瞻性、大样本和多中心对照研究予以验证。

参考文献

- 1 方雪芬,王军军,郑碧云,等.肝硬化合并糖代谢异常的临床特征分析[J].胃肠病学和肝病杂志,2017,26(11):1237-1240
- 2 中华医学会.临床诊疗指南·消化系统疾病分册[M].北京:人民卫生出版社,2005,83-85
- 3 Basevi V, Di Mario S, Morciano C, et al. Comment on: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2011 [J]. Diabetes Care, 2011, 34(5):e53
- 4 袁敏,张敏,杨长青.肝硬化患者糖代谢异常与肝功能关系的临床回顾性分析[J].国际消化病杂志,2015,35(2):140-143
- 5 吴传志.肝病伴糖代谢异常患者的临床分析[J].养生保健指南,

2018, 18:78

- 6 丰浩田,丰义宽,田强,等.老年肝硬化并发糖尿病的临床特点及相关 *Logistic* 分析[J].中国老年学杂志,2013,33(12):2924-2925
- 7 李卫.肝硬化患者空腹血糖、血脂水平对病情预后的临床分析[J].实用临床医学,2014,15(12):13-16
- 8 崔春吉,李永宇,崔顺子,等.肝硬化患者并发糖尿病及其相关因素分析——附 660 例报告[J].新医学,2005,36(5):270-272
- 9 秦刚,陈智娟,李虹,等.乙型肝炎相关性糖尿病的临床特点和危险因素分析[J].江苏医药,2015,41(19):2270-2276
- 10 Jeon HK, Kim MY, Baik SK, et al. Hepatogenous diabetes in cirrhosis is related to portal pressure and variceal hemorrhage[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(11):3335-3341
- 11 鲍中英,苑晓东,段淑红.肝硬化发生肝源性糖尿病的相关因素分析[J].现代预防医学,2011,38(19):3885-3887
- 12 Garcia - Compean D, Jaquez - Quintana JO, Lavalle - Gonzalez FJ, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis, a prospective study[J]. Ann Hepatol, 2012, 11(2):240-248
- 13 哈斯朝鲁,柳直英.机体代谢指标在肝硬化患者外周血中变化研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(17):2188-2191
- 14 赵东民.肝硬化患者空腹血糖、血脂的水平与其预后的关系[J].当代医药论丛,2018,16(12):185-186
- 15 Li JN, Lai YM, Qian JM, et al. Trends in etiologies of chronic pancreatitis within 20 years: analysis of 636 cases [J]. Chin Med J, 2011, 124(21):3556-3559
- 16 Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease[J]. Am J Med, 2007, 10(10):829-834
- 17 傅蓓蓓,吴金明,徐美,等.肝硬化患者发生肝源性糖尿病的多因素 *Logistic* 回归分析[J].中华肝脏病学杂志,2015,23(6):464-466
- 18 任贺庄,毕砲红,康凯.肝炎后肝硬化病程发展与饮酒的关系[J].临床内科杂志,2014,31(7):488-489
- 19 Garcia - Compean D, Jaquez - Quintana JO, Lavalle - Gonzalez FJ, et al. Subclinical abnormal glucose tolerance is a predictor of death in liver cirrhosis [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(22):7011-7018

(收稿日期:2019-07-12)

(修回日期:2019-09-17)

(上接第 133 页)

- 18 Olatunji OJ, Chen H, Zhou Y. Lycium chinense leaves extract ameliorates diabetic nephropathy by suppressing hyperglycemia mediated renal oxidative stress and inflammation [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102(1):1145-1151
- 19 Han Y, Xu X, Tang C, et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: The role of the mitochondrial ros - txn - nlp3 biological axis [J]. Redox Biol, 2018, 169(1):32-46
- 20 Agarwal SK, Saikia UK, Sarma D, et al. Assessment of glomerular and tubular function in the evaluation of diabetic nephropathy: a cross - sectional study [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2018, 22(4):451-456
- 21 Eriguchi M, Lin M, Yamashita M, et al. Renal tubular ACE - mediated tubular injury is the major contributor to microalbuminuria in early diabetic nephropathy [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 314(4):F531-F542

- 22 Hashimoto Y, Yamagishi S, Mizukami H, et al. Polyol pathway and diabetic nephropathy revisited: Early tubular cell changes and glomerulopathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase [J]. J Diabetes Investig, 2011, 2(2):111-122
- 23 Udomah FP, Ekpenyong Ekrikpo U, Effa E, et al. Association between urinary N - acetyl - beta - D - glucosaminidase and microalbuminuria in Diabetic Black Africans [J]. Int J Nephrol, 2012, 23(5):234-238
- 24 Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2005, 12(2):177-186
- 25 Magri CJ, Fava S. The role of tubular injury in diabetic nephropathy [J]. Eur J Intern Med, 2009, 20(6):551-555

(收稿日期:2019-07-22)

(修回日期:2019-08-26)