

2 型糖尿病患者肾小管功能测定及其相关因素分析

苗春霞¹ 肖 青^{2△} 李 清¹ 范秀芳³

(1 潍坊医学院内科学教研室 山东 潍坊 261053 2 潍坊医学院附属医院肾内科 山东 潍坊 261053 ;

3 青岛市胶州中心医院 山东 青岛 266300)

摘要 目的 探讨 2 型糖尿病(DM)患者的肾小管功能改变 ,分析其相关因素。方法 将 64 例 2 型 DM 患者根据尿微量白蛋白量分为 3 组 :正常蛋白尿组(<30mg/24h)21 例、微量白蛋白尿组(30~300mg/24h)20 例和临床蛋白尿组(>300mg/24h)23 例 ,测定各组尿 β 2 微球蛋白(U-β 2MG)和尿渗透压(U-OSM)。探讨年龄、DM 病程、24h 尿白蛋白量、糖化血红蛋白、血压、血脂水平与肾小管功能损害的关系。结果 2 型 DM 患者均有不同程度的尿 β 2MG 增高及尿渗透压减低 ,在正常蛋白尿组即有 4 例尿 β 2-MG 和 7 例尿 OSM 存在异常 ,方差分析显示 随尿白蛋白量的增高 ,尿 β 2MG 逐步增高 ,尿渗透压逐步减低 ,三组间差异有统计学意义(F=26.123 和 13.889, P 均<0.01) ,任两组比较差异均有统计学意义(P 均<0.05)。线性回归显示 ,尿 β 2MG 及尿 OSM 改变与 DM 病程、尿白蛋白(U-ALB)、收缩压(SBP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)独立有关。结论 2 型 DM 肾脏损害并非仅累及肾小球 ,在尿微量白蛋白出现之前即可出现肾小管功能异常。联合检测 24h 尿白蛋白量、尿 β 2-MG、尿 OSM 有助于全面评估 2 型糖尿病患者的肾脏损害情况。严格控制血糖 尽早纠正代谢紊乱对肾小管功能有保护作用。

关键词 2 型糖尿病 ;尿 β 2 微球蛋白 ;尿渗透压 ;相关分析

中图分类号 :587.1 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2011)01-102-03

The Changes and Influence Factors of Renal Tubular Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

MIAO Chun-xia¹, XIAO Qing^{2△}, LI Qing¹, FAN Xiu-fang¹

(1 Weifang Medical University, Weifang 261053 China;

2 The Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261031 China)

ABSTRACT Objective: To observe the changes of renal tubular function in patients with type 2 diabetes mellitus(DM) and investigate the factors influencing renal fuctions. **Methods:** A total of 64 patients with DM were divided into three groups according levels of 24 hours urinary albumin:Normal urinary albumin group (urinary albumin<30mg per 24h), Urinary micro-albumin group(urinary albumin in 30-300mg per 24h),Clinical albuminuria group (urinary albumin >300 per 24h), to campare the differences of Urine-β 2-microglobulin and urinary osmolality in each groups,and to observe the relation of the level of 24 hours urinary albumin,duration of diabetes,age and metabolic index including HbA1c,blood pressure and lipid with these parameters. **Results:** Urine-β 2-microglobulin increased but urinary osmolality decreased in all patients. In the normal urinary albumin group,there were 4 cases of abnormal urinaryβ 2MG and 7 cases of abnormal urinary OSM.Variance analysis showed that with the increased amount of urinary albumin urinary β 2MG gradually increased, urinary osmolality gradually reduced. The difference among the three groups was significant (F = 26.123 and 13.889, P all <0.01). Any difference between the two groups were statistically significant (P all <0.05). Linear regression showed that the changes of urinary β 2MG and urinary OSM independently related to DM duration, urinary albumin (U-ALB), systolic blood pressure (SBP), glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), and low density lipoprotein (LDL-C) . **Conclusion:** Type 2 DM kidney damage was not confined to glomerular, renal tubular dysfunction can occur before the appearance of urinary albumin. The combined detection of 24h urinary albumin, urinary β 2-MG and urinary OSM contribute to complete assessment the kidney damage of patients with type 2 diabetes, These findings suggested that good glycemic control and metabolism disturbance correction had a protective effect in renal tubular function.

Key words: Type 2 Diabetes mellitus; Urine-β 2-microglobulin; urinary osmolality

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)01-102-03

前言

糖尿病(DM)是一组以慢性血糖水平增高为特征的代谢疾病群 ,DM 损害肾脏可累及肾脏所有结构^[1]。长期以来 ,人们把

预防和治疗的重点放在了肾小球损害上 ,近年来研究显示肾小管功能损伤在糖尿病肾病(DKD)的发生发展中同等重要^[2]。本文通过测定 64 例 2 型 DM 患者尿 B2MG、尿 OSM ,以探讨其肾小管功能改变情况 ,并分析年龄、DM 病程、24h 尿白蛋白、糖化血红蛋白、血压、血脂水平与肾小管功能损害的关系。

1 材料与方法

作者简介 :苗春霞(1985-) ,女 ,硕士研究生 ,肾脏病学 ,

电话 :13964621536 E-mail: vipxiaomiao@163.com

(收稿日期 2010-10-06 接受日期 2010-10-30)

1.1 临床资料

选择 2009 年 4 月~2009 年 12 月在我院住院治疗有完整资料的 64 例 2 型 DM 患者, 其中男 30 例, 女 34 例, 年龄 25~78 岁, 平均(59.2± 11.7)岁 均符合 1999 年 WHO 公布的糖尿病诊断标准^[3]。所有患者尿素氮、血肌酐正常, 除外合并心力衰竭、泌尿系感染及糖尿病急性并发症及近期末使用肾毒性药物等。根据 24h 尿微量白蛋白测定结果将患者分为 3 组: 正常蛋白尿组(<30mg/24h)21 例, 微量白蛋白尿组(30~300mg/24h)20 例, 临床蛋白尿组(>300mg/24h)23 例。

1.2 方法

①尿 OSM: 嘱患者晚 10 点至次日 6 时禁水 8 小时后, 取晨尿 2ml 用 BS-88 全自动冰点渗透压仪(上海医科大学仪器厂生产)测定尿 OSM, 正常值>600 mOsm/L。②尿 β 2MG: 嘱患者空腹饮水 300~500ml, 1 小时后留取尿液 2ml 采用化学发光法测定尿 β 2MG, 所用仪器及试剂盒均购自美国雅培公司, 正常值≤ 320 mg/ul。③尿白蛋白: 选择非尿 OSM 测定之日留尿取 24h 尿液, 将其排入同一容器(加入防腐剂), 记录总尿量, 混匀后取 2ml 采用竞争性放射免疫分析法测定 24h 尿白蛋白量(U-ALB)。④血压测定方法: 测量 3 次右上臂肱动脉血压, 每次间隔 5min, 记录 SBP 与 DBP, 分别取平均值。⑤其他检测指

标: 取清晨空腹血, 用微柱法离子交换层析测定糖化血红蛋白(HbA1c), 用全自动生化分析仪(日本 OLYMPUS2700)测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(LDL-H)、低密度脂蛋白(LDL-C)。

1.3 统计学方法

计量资料数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 任两组间比较用 SNK 法, 相关因素分析采用多元线性回归。所有数据用 SPSS16.0 统计软件进行分析。

2 结果

2.1 各组尿 β 2MG 及尿 OSM 结果比较

2 型 DM 患者均有不同程度的尿 β 2MG 增高及尿渗透压减低。正常蛋白尿组, 尿 β 2MG、尿 OSM 的均值虽在正常范围, 但分别有 3 例尿 β 2MG 高于正常, 7 例尿渗透压低于正常; 微量白蛋白尿组及临床蛋白尿组, 尿 β 2MG 的均值均高于正常值, 尿 OSM 均值均低于正常值, 随尿白蛋白量的增高, 尿 β 2MG 逐步增高, 尿渗透压逐步减低, 三组间差异有统计学意义(F=26.123 和 13.889, 均 P<0.01), 任两组比较差异均有统计学意义(均 P<0.05), 见表 1。

表 1 各组尿 β 2MG 及尿 OSM 结果比较

Table1 Urine-β 2-microglobulin and urinaryosmolality in each group

Group	Number	U-β 2MG (mg/ul)	U-OSM (mOsm/L)
Normal albuminuria group	21	146.3± 106.2	623.9± 102.4
Micro- albuminuria group	20	357.2± 94.1*	518.4± 88.3*
Clinical albuminuria group	23	593.1± 77.7**△	432.2± 127.8**△

注: 与正常蛋白尿组比较, *P<0.05**P<0.05; 与微量白蛋白尿组比较, △P<0.05

NOTE:Campared with normal albuminuria group, *P<0.05**P<0.05, Campared with micro- albuminuria group, △P<0.05.

2.2 尿 β 2MG、尿 OSM 与临床指标相关分析

分别以尿 β 2MG 和尿 OSM 为因变量, 以年龄(Age)、病程、U-ALB、SBP、DBP、HbA1c、TC、TG、LDL-H、LDL-C 为自变量, 作线性回归, 结果显示, 病程、U-ALB、SBP、HbA1c、TC、

LDL-C 为 2 型 DM 患者尿 β 2MG 改变的独立相关因素; Age、病程、U-ALB、SBP、HbA1c、TC、LDL-C 为尿 OSM 改变的独立相关因素, 见表 2。

表 2 各临床指标与尿 β 2MG、尿 OSM 线性回归分析结果

Table 2 The liner regression analysis of Urine-β 2-microglobulin and urinary osmolality with different clinical observations

Clinical Observations	P
	U-β 2MG
AGE	0.301
COURSE	0.043
U-ALB	<0.001
SBP	0.041
DBP	0.627
HbA1c	0.039
TC	0.046
TG	0.087
LDL-H	0.203
LDL-C	0.038
	U-OSM
AGE	0.007
COURSE	0.047
U-ALB	0.002
SBP	0.039
DBP	0.685
HbA1c	0.029
TC	0.041
TG	0.104
LDL-H	0.226
LDL-C	0.023

3 讨论

糖尿病肾病(Diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病患者主要的微血管病变之一,它包括肾小球、肾小管和肾血管等几个方面。本实验通过对64例2型糖尿病患者的尿 β 2-MG及禁水8h尿OSM进行检测,发现其2型DM患者存在不同程度的肾小管功能改变。DM病程、尿白蛋白量、血糖、血压、血脂为肾小管功能改变的独立相关因素。

β 2-MG(分子量为11.8kD)为低分子蛋白,是I型人白细胞抗原(HIA)轻链蛋白。因其分子量较小,且体内产生速度恒定,不受年龄、性别及肌肉组织多少影响,几乎全部从肾小球滤过,约99.99%被近曲小管重吸收并分解,因此,正常人尿液中 β 2-MG含量很低。如果能排除合成增加因素,则尿 β 2-MG增加是由于近端肾小管重吸收障碍引起^[4]。国外研究亦证实 β 2-MG可作为近曲小管受损的标志物^[5]。而禁水8h尿OSM测定则是反映远端肾小管浓缩功能的经典方法之一。目前国内已有学者对渗透压测定在肾脏疾病中的应用进行了总结^[6]。有研究显示,50岁以后尿液最大浓缩能力每10年约下降5%,表现为尿比重逐渐降低、尿OSM逐渐下降^[1]。本文资料也得出相同结论,年龄为尿OSM改变的独立相关因素。关于老年肾浓缩能力减退的原因,目前认为主要与老年肾脏对抗利尿激素的反应性减退有关^[1]。

本文结果显示64例2型DM患者,在微量白蛋白尿期即存在尿 β 2-MG增高、尿OSM减低,提示DKD早期同时存在肾小管和肾小球功能异常。在正常蛋白尿组分别有4例尿 β 2-MG和7例尿OSM存在异常,提示2型糖尿病肾病在肾小球损害之前或不明显时,已经出现肾小管病变,这与谢氏报道一致^[2]。但谢氏等采用尿比重反映早期DKD患者远端肾小管功能,未发现明显异常^[7],本文采用尿OSM测定肾小管功能要优于传统的尿比重检查。三组患者尿 β 2-MG和禁水8h尿OSM结果比较显示,尿白蛋白与肾小管功能损害程度呈平行关系;回归分析也显示尿白蛋白是尿 β 2-MG及尿OSM改变的独立相关因素,这与DKD肾动脉硬化可累及肾小管,同时蛋白尿对肾小管上皮细胞也有直接损害作用有关^[8]。

DKD发病机制十分复杂,包括了众多因素参与。总的来说它是起始于糖代谢障碍所致的血糖过高,在一定遗传背景以及一些相关的获得性危险因子参与下,通过启动了许多细胞因子的网络,终于造成全身一些重要脏器的损害,其中肾脏损害即为糖尿病肾病^[1]。本组资料显示,DM病程及HbA1c为尿 β 2-MG增高、尿OSM减低的独立相关因素,提示高血糖的持续时间及控制水平与肾小管功能改变密切相关。这是因为高血糖能诱导肾小管上皮细胞肥大,并刺激各种基质,从而改变肾小管基底膜(TBM)结构,而且能细胞外基质(ECM)代谢的平衡。本文资料显示,2型DM患者在微量白蛋白出现之前即可出现高血压,SBP与尿 β 2-MG、尿OSM独立相关,提示肾小管功能改变与血压控制情况有关。Velasquez等观察2型DM伴高血压的动物模型SHR/N2cp鼠,发现高血压可加重鼠肾小管萎缩以及小管间质纤维化^[9]。糖尿病时还常有脂代谢紊乱。Suresh等通过降低STZ-DM饮食中胆固醇,8周后检测尿中有关蛋白,肾小管有关蛋白有所减少,因此推测降低胆固醇可能会减轻DM对肾小管的损伤^[10]。本文资料也证实脂代谢指标TC、

LDL-C为尿 β 2-MG、尿OSM改变的独立相关因素,脂代谢异常影响肾小管功能。

综上所述,2型糖尿病患者出现肾脏损害,并非局限于肾小球,而且常伴有肾小管的损害,在微量白蛋白出现之前即已出现肾小管功能异常。联合检测24h尿白蛋白量、尿 β 2-MG、尿渗透压有助于全面评估2型糖尿病肾病患者的肾脏损害情况。糖尿病病程、血糖、血压、血脂水平是影响肾小管功能的独立相关因素,因此应强调严格控制血糖,尽早纠正代谢紊乱。

参考文献(References)

- [1] 林善钺.糖尿病肾病[M].见:王海燕,主编.肾脏病学.第3版.人民卫生出版社,2008,2306-2308,1414-1430
Lin Shantan.Diabetic nephropathy [M]. See:Wang Haiyan,editor. Nephrology,3rd ed.People's Medical Publishing House, 2008,2306-2308,1414-1430
- [2] 谢云,张宏,赵庚,等.2型糖尿病患者肾小管功能损害的探讨[J].中国慢性病预防与控制,2003,11(3):117-118
Xie Yun, Zhang Hong, Zhao Geng, et al. Functional impairment of patients with type 2 diabetes mellitus [J]. China Chronic Disease Prevention and Control, 2003,11(3):117-118
- [3] 傅祖植.糖尿病[M].见:叶任高,陆再英,主编.内科学.第6版.人民卫生出版社,2006,787-814
Fu Zuzhi. Diabetes mellitus [M]. See:Ye Rengao, Lu Zaiying, editor. Internal Medicine.6rd ed.People's Medical Publishing House, 2006,787-814
- [4] 方群,冯德华,陈建生,等.胎儿血清 β 2-微球蛋白及 α 1-微球蛋白评估泌尿系畸形胎儿肾功能[J].中华医学网络杂志,2005,1:1-8.
Fang Qun, Feng Dehua, Chen Jiansheng, et al. Fetal serum β 2-microglobulin and α 1-microglobulin assessment of renal function in fetal urinary tract malformations [J]. Chinese Journal of Medical Network, 2005,1:1-8
- [5] D'Amico G, Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage [J]. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2003,12(6):639-643
- [6] 陈静,肖青,张希燕,等.渗透压测定在肾脏疾病中的应用[J].疑难病杂志,2008,(12):766-768
Chen Jing, Xiao Qing, Zhang Xiyan, et al. Osmotic pressure measurement in application of kidney disease [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2008,(12):766-768
- [7] 陈宇,高燕明.2型糖尿病患者早期肾小球、肾小管功能的改变及其影响因素[J].中国糖尿病杂志,2002,10(6):330-332
Chen Yu, Gao Yanming. The changes of glomerular and renal tubular function in patients with type diabetes[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2002,10(6):330-332
- [8] 周建辉,陈香美,谢院生,等.糖尿病肾病不同程度蛋白尿的相关因素分析及随访[J].中华肾脏病杂志,2005,21(5):251-255.
Zhou Jianhui, Chen Xiangmei, Xie Yuansheng, et al. Analysis of factors correlated with proteinuria in diabetic nephropathy and a follow-up[J].Chinese Journal of Nephrology,2005,21(5):251-255
- [9] Velasquez MT, Stiffler JS, Abramam AA, et al. Perindopril ameliorates glomerular and renal tubulointerstitial injury in the SHR/N-Corpulent rat [J]. Hypertension, 1997,30:1232-1237
- [10] Suresh BP, Srinivasan K. Amelioration of renal lesions associated with diabetes by dietary curcumin in Experimental rats [J]. MolCell-Biochem, 1998,181:87-96