

## 2 型糖尿病肾病患者血清脂蛋白(a)和超敏 C 反应蛋白的变化及其相关性分析

林浩<sup>1</sup>,熊石龙<sup>2</sup>

(1. 深圳市宝安区保健委员会办公室,广东深圳 518101;

2. 南方医科大学南方医院检验医学中心)

**摘要:** **目的** 分析 2 型糖尿病肾病患者(T2DN)血清脂蛋白(a)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)浓度的变化及其相关性,探讨血清脂蛋白(a)和 hs-CRP 水平在早期诊断 T2DN 中的作用及意义。**方法** 根据 24 h 尿蛋白排泄率(UAER)不同将 72 例 2 型糖尿病患者分为单纯糖尿病组(SDM 组)35 例(UAER <30 mg/24 h)、早期糖尿病肾病组(EDN 组)20 例(UAER 为 30~300 mg/24 h)和临床糖尿病肾病组(CDN 组)17 例(UAER >300 mg/24 h),同时选择 50 例健康体检者作为对照组(NC 组)。检测各组血清脂蛋白(a)、hs-CRP 及总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和糖化血红蛋白(HbA1c)水平,并对脂蛋白(a)、hs-CRP 与 UAER 进行相关性分析。**结果** 与对照组比较,糖尿病患者 TC、TG、脂蛋白(a)、hs-CRP 及 HbA1c 水平均显著升高( $P < 0.01$ );糖尿病患者不同组间比较,随着 HbA1c、UAER 的增加,脂蛋白(a)、hs-CRP 水平呈递增改变( $P < 0.01$ )。脂蛋白(a)和 hs-CRP 水平与 UAER 呈显著正相关( $r = 0.387, P < 0.05$ ;  $r = 0.782, P < 0.01$ ),脂蛋白(a)与 hs-CRP 变量间呈显著正相关( $r = 0.793, P < 0.05$ )。**结论** 脂代谢紊乱是 T2DN 的危险因素,血清脂蛋白(a)和 hs-CRP 水平在 T2DN 早期即发生改变,与 T2DN 的分期相关。同时检测血清脂蛋白(a)和 hs-CRP 对 T2DN 的早期诊断具有一定的临床价值。

**关键词:** 2 型糖尿病肾病; 脂蛋白(a); 超敏 C 反应蛋白; 尿蛋白排泄率

中图分类号:R587.1 文献标识码:A

## The Changes of Serum Lipoprotein(a) and High Sensitivity CRP Levels and Their Relation in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy

LIN Hao, XIONG Shilong

(Health Care Board Office, Baoan District, Shenzhen, Guangdong 518101, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the levels of serum lipoprotein(a) [Lp(a)] and high sensitivity CRP (hs-CRP) and their correlation in patients with type II diabetic nephropathy (T2DN), and explore the role and significance of serum Lp(a) and hs-CRP levels in the early diagnosis of T2DN. **Methods** 72 patients with type II diabetes mellitus were divided into three groups according to the results of 24h urinary albumin excretion rate (UAER), SDM, EDN and CDN group, with 50 healthy cases as control group. The serum Lp(a), hs-CRP, total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG) and glycosylated hemoglobins (HbA1c) were measured by standard method, and the results were analyzed statistically.

**Results** The levels of TC, TG, Lp(a), hs-CRP, and HbA1c were higher significantly in patients with T2DM than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Among SDM, EDN and CDN groups, the levels of Lp(a) and hs-CRP got progressively higher with the increase of HbA1c and UAER ( $P < 0.01$ ). There were linear positive correlation between the serum Lp(a), hs-CRP and UAER levels ( $r = 0.387, P < 0.05$ ;  $r = 0.782, P < 0.01$ ), and there was linear correlation between Lp(a) and hs-CRP ( $r = 0.793, P < 0.05$ ). **Conclusion** Lipid metabolism disorder is a risk factor for T2DN, the levels of serum Lp(a) and hs-CRP are related with the degree of DN, combined determination of serum Lp(a) and hs-

CRP has positive effects on early diagnosis of T2DN.

**Key words:** type 2 diabetic nephropathy; serum lipoprotein(a); hs - CRP; urinary albumin excretion rate

2型糖尿病肾病(T2DN)以肾小球系膜细胞增殖、基底膜增厚或肾小球硬化为基本病理特征,早期缺乏明显的临床表现,至尿中出现蛋白异常即尿蛋白排泄率(UAER)升高时,机体已有肾功能损害,此时已失去了治疗的最佳时机<sup>[1]</sup>,且UAER水平与糖尿病肾损害程度并不平行<sup>[2]</sup>。因此,早期诊断对T2DN的预防和治疗具有重要意义。研究表明,脂蛋白(a)是动脉粥样硬化的独立危险因素之一,与糖尿病微血管病变有密切关系<sup>[3]</sup>,也是衡量肾脏疾病脂代谢紊乱的重要标志。此外,2型糖尿病也是众多细胞因子介导的炎症反应,是一种先天的免疫性疾病,炎症在2型糖尿病的发病机制中起重要媒介作用<sup>[4]</sup>。超敏C反应蛋白(hs - CRP)是肝脏分泌的白细胞介素-6(IL-6)调控下的一种急性时相蛋白,是人体急性时相蛋白最主要、最敏感的标志物之一。为此本研究探讨72例2型糖尿病血清脂蛋白(a)和hs - CRP的水平及其相关性,旨在为T2DN的早期诊断提供新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取南方医科大学附属宝安医院住院且按1999年WHO糖尿病诊断标准确诊为2型糖尿病患者72例,男38例,女34例;年龄35~87岁,平均64.0±20.9岁;病程2~25年。既往无肾脏病史,无酮症、心力衰竭、发热、尿路感染等并发症,近期未曾使用过影响肾功能和血糖、血脂的药物。按照Mogensen等<sup>[5]</sup>糖尿病分型标准,根据UAER将T2DM分为3组:①单纯糖尿病组(SDM组)35例,UAER < 30 mg/24 h;②早期糖尿病肾病组(EDN组)20例,UAER 30~300 mg/24 h;③临床糖尿病肾病组(CDN组)17例,UAER > 300 mg/24 h。另选该院健康体检者50例作为对照组(NC组)。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。

### 1.2 免疫比浊法测定UAER

空腹12 h以上,于次日清晨空腹抽静脉血,分

离血清备用。同时收集24 h尿液免疫比浊法测定UAER。UAER计算公式:UAER = 尿白蛋白(mg/mL) × 24h尿量(mL)。

### 1.3 HbA1c、hs - CRP和血脂的测定

本检验中心实验室检测各组血清脂蛋白(a)、hs - CRP及总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和糖化血红蛋白(HbA1c)水平。脂蛋白(a)和hs - CRP试剂由北京利德曼公司提供,总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和糖化血红蛋白(HbA1c)检测试剂盒由美国强生公司提供,所有项目均采用德国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。

### 1.4 统计学处理

数据以 $\bar{x} + s$ 表示,采用SPSS 14.0软件进行统计学分析,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, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组一般临床资料比较

各组性别、年龄、体重、身高等差异无统计学意义( $P > 0.05$ );T2DM各组病程随UAER增大而增加,EDN组、CDN组与SDM组差异显著( $P < 0.01$ ),但CDN组与EDN组之间差异无显著性( $P > 0.05$ );各组间舒张压(DBP)差异无显著性( $P > 0.05$ );与NC组及SDM组相比,EDN组、CDN组收缩压(SBP)明显增高( $P < 0.01$ ),但EDN与CDN二组间差异无显著性( $P > 0.05$ )(表1)。

### 2.2 各组血脂、超敏C反应蛋白、糖化血红蛋白及尿白蛋白排泄率水平的比较

各组之间,随着UAER增加,TC、TG、脂蛋白(a)、hs - CRP、HbA1c水平逐渐增高,与对照组比较差异显著(均 $P < 0.01$ )。T2DN各组中,TC在CDN组中显著增加,与SDM组和EDN组比较差异有显著性( $P < 0.01$ , $P < 0.05$ )。随T2DN进展,即UAER逐步增加,脂蛋白(a)、hs - CRP、HbA1c均显著升高,不同时期T2DN组间相比差异显著( $P < 0.01$ , $P < 0.05$ )。见表2。

表 1 各组一般资料的比较

指标	NC 组	SDM 组	EDN 组	CDN 组
男/女	24/26	21/14	11/9	10/7
年龄(岁)	57.2 ± 18.2	61.8 ± 16.1	64.7 ± 22.7	67.1 ± 13.8
体重(kg)	60.3 ± 12.7	64.2 ± 13.5	65.4 ± 10.6	67.2 ± 11.7
身高(cm)	166.7 ± 7.3	165.3 ± 12.6	163.5 ± 14.4	163.7 ± 12.8
病程(年)	-	5.9 ± 3.2	13.2 ± 4.1 <sup>a</sup>	15.7 ± 6.9 <sup>a</sup>
收缩压(mmHg)	115.7 ± 15.3	121.4 ± 14.6	136.2 ± 16.1 <sup>ab</sup>	142.3 ± 13.7 ± <sup>ab</sup>
舒张压(mmHg)	77.6 ± 11.4	76.3 ± 10.2	78.4 ± 11.3	80.3 ± 11.2

与 SDM 组比较,a:P < 0.01;与 NC 组比较,b:P < 0.01

表 2 各组血脂、超敏 C 反应蛋白、糖化血红蛋白及尿白蛋白排泄率水平比较

指标	NC(n = 50)	SDM (n = 35)	EDN (n = 20)	CDN (n = 17)
TC(mmol/L)	4.23 ± 0.76	5.19 ± 0.99 <sup>a</sup>	5.58 ± 1.11 <sup>a</sup>	6.71 ± 1.89 <sup>abd</sup>
TG(mmol/L)	1.26 ± 0.77	1.83 ± 1.14 <sup>a</sup>	1.95 ± 1.36 <sup>a</sup>	2.51 ± 1.82 <sup>a</sup>
Lp(a)(mg/L)	134.2 ± 68.5	221.0 ± 113.0 <sup>a</sup>	361.0 ± 124.0 <sup>ab</sup>	487.0 ± 221.0 <sup>abd</sup>
hs-CRP(mmol/L)	1.11 ± 0.41	3.55 ± 1.20 <sup>a</sup>	7.05 ± 4.84 <sup>ab</sup>	13.05 ± 7.84 <sup>abc</sup>
HbA1c(%)	4.34 ± 0.73	7.56 ± 1.02 <sup>a</sup>	10.44 ± 1.36 <sup>ab</sup>	13.96 ± 1.98 <sup>abc</sup>
UAER(mg/24h)	17.64 ± 6.13	19.20 ± 8.40	167.0 ± 58.20 <sup>ab</sup>	381.0 ± 78.60 <sup>abc</sup>

与 NC 组比较;a: P < 0.01;与 SDM 组比较;b: P < 0.01;与 EDN 组比较;c: P < 0.01,d:P < 0.05

### 2.3 血清脂蛋白(a)、hs-CRP 与 UAER 相关性分析

多因素线性相关分析显示,血清脂蛋白(a)、hs-CRP 与 UAER 均呈显著正相关( $r = 0.387, P < 0.05; r = 0.782, P < 0.01$ );脂蛋白(a)与 hs-CRP 变量间呈显著正相关( $r = 0.793, P < 0.05$ )。以 UAER 为因变量,病程、SBP 等可能的影响为自变量,建立回归方程,多因素线性回归分析表明脂蛋白(a)与 hs-CRP 均进入回归方程,与 UAER 呈显著正相关( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

胰岛素代谢障碍而致长期高血糖是糖尿病发生的最关键原因,高血糖造成肾脏血流动力学改变以及葡萄糖本身代谢异常所致的一系列后果是造成肾脏病变的基础,众多生长因子、细胞因子被激活则是病变形成的直接机制<sup>[6]</sup>。

脂蛋白(a)是 1963 年由挪威遗传学家 Berg 发现的一种脂质颗粒,是一个特征性的载脂蛋白(a)和与 LDL 相似的多肽链载脂蛋白 B100 通过一硫键共价结合而成。脂蛋白(a)可沉积在肾小球,经氧

化或糖化修饰后刺激肾脏组织细胞增殖、肥大、细胞外基质堆积。目前认为脂蛋白(a)是一种独立的脂蛋白,直接在肝脏中合成,部分从肾脏清除,不能转化为其他种类脂蛋白,血中浓度极稳定,其水平与合成速率有关。研究表明脂蛋白(a)升高,与糖尿病微血管病变有关<sup>[7-9]</sup>。在糖尿病等微血管病变中,脂蛋白(a)升高可抑制纤溶酶原的活性<sup>[10]</sup>,也可能造成肾小球的阻塞以及微循环障碍,促进肾组织缺血、缺氧,造成一些细胞因子生成<sup>[11]</sup>,肾小球血管形成微小血栓和新生血管,肾小球硬化,通透性增加,滤过功能受损,导致 T2DN 的发生、发展<sup>[3,12]</sup>。当 T2DN 加重时,大量的蛋白丢失可刺激肝脏合成脂蛋白(a)。肾脏是脂蛋白(a)分解代谢的场所,脂蛋白(a)分解排泄减少导致血中浓度升高。如此形成恶性循环,致使血清脂蛋白(a)水平随肾脏损害的加重而逐步升高。因此测定血清脂蛋白(a)水平可间接反映 2 型糖尿病肾损害程度。

本试验结果显示,与对照组相比,T2DN 各组 TC、TG、脂蛋白(a)、hs-CRP、HbA1c 与 UAER 水平均显著增高。T2DN 各组中,随 T2DN 进展,血脂水平递增,相对于 TC 仅在 CDN 组患者中升高最明显,脂蛋白(a)在 T2DN 各组中均显著逐步增高,组间比

较差具有显著性,提示糖尿病患者常伴有严重的脂代谢紊乱,且随病情加重而升高<sup>[13]</sup>。脂蛋白(a)与UAER呈直线正相关,提示脂代谢异常与T2DN的发展有关。随着肾脏损害的加重,脂代谢紊乱更加严重,表现为TC、脂蛋白(a)升高更加明显。脂蛋白(a)与HbA1c升高呈正相关,表明血脂异常的程度与糖尿病血糖控制情况有关,即血糖越高,脂代谢紊乱越严重,高糖状态及相关的血脂代谢异常使血管内皮细胞受损和功能失调<sup>[4]</sup>,促进了T2DN发生、发展过程。因此脂代谢紊乱是T2DN的危险因素,脂蛋白(a)代谢紊乱可能是其独立危险因素<sup>[15]</sup>。

糖尿病肾病早期可无临床表现,临床诊断常较困难,因此,利用实验室指标早期诊断T2DN对2型糖尿病患者并发症的防治具有重要意义。有些患者的UAER变化与肾损害程度并不平行,在T2DN进展过程中,肾小球结构的改变要早于尿蛋白的改变,当肾小球滤过膜通透性增加或肾小管对蛋白质重吸收障碍时尿中才会出现蛋白,因而UAER反映T2DN的病情相对滞后,当UAER异常时T2DN已是晚期,所以,UAER为T2DN的标志而非预测性因素。研究表明糖尿病肾病患者脂蛋白(a)水平较高,其升高水平与糖尿病病程长短密切相关,但脂蛋白(a)水平与糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变无相关关系<sup>[3]</sup>。本研究结果显示,T2DN各组脂蛋白(a)与UAER呈直线正相关,且各组间脂蛋白(a)含量差异有统计学意义,故认为脂蛋白(a)代谢紊乱与肾功能损害平行。此外,脂蛋白(a)还可以和血管内膜基质成分(葡聚糖胺、蛋白聚糖和6-硫酸软骨素)结合,引起肾小球基底膜增厚及毛细血管腔阻塞<sup>[16]</sup>。因此,脂蛋白(a)亦可能是T2DN的重要始发因素之一。

研究表明2型糖尿病存在不同程度的炎症应激性病变<sup>[17]</sup>。hs-CRP是反映机体炎症应激状态的一个敏感、可靠的生化指标,其浓度上升是各种原因引起的炎症和组织损伤的灵敏指标。与传统检查项目相比,当机体存在炎症或组织损伤时,hs-CRP水平变化幅度大,在短时间内(数小时)内即可升高达1000倍以上,而机体一旦康复,hs-CRP又迅速恢复正常,一般6~10天即下降到正常范围<sup>[18]</sup>。检查hs-CRP对于疾病的诊断虽无特异性,但其浓度上升是各种原因引起的炎症和组织损伤的灵敏指标。本研究观察到T2DN各组与对照组比较hs-CRP显著升高,且并发糖尿病的患者显著高于单纯2型

DM患者。2型糖尿病患者hs-CRP升高的机制可能为:(1)胰岛素抵抗<sup>[19]</sup>:胰岛素可阻断肝细胞合成CRP,糖尿病时由于胰岛素抵抗或胰岛素敏感性降低导致胰岛素的生理活性降低,导致hs-CRP的合成增加。此外胰岛素抵抗时IL-6表达和合成增加,诱导肝脏合成hs-CRP增加。(2)胰岛素分泌减少:高血糖症可促进胰岛细胞分泌IL-6,后者促进肝细胞产生大量hs-CRP<sup>[20]</sup>。(3)体内激素改变在hs-CRP产生中可能起重要的作用:在类固醇激素和胰岛素存在情况下,胰高血糖素是急性时相蛋白产生的强力刺激因素。相关分析结果显示糖尿病患者血清hs-CRP浓度与UAER呈显著正相关,随着糖尿病患者肾损伤程度的加重,其血清hs-CRP随之增高,说明糖尿病患者机体存在慢性炎症反应过程。

综上所述,糖尿病肾病不同阶段,随着尿UAER增加,脂蛋白(a)和hs-CRP亦随之增加,脂蛋白(a)和hs-CRP与尿UAER呈正相关,表明糖尿病患者脂代谢紊乱和炎症程度与肾脏损害平行,进一步说明脂蛋白(a)和hs-CRP可能在糖尿病的发生、发展中起一定的作用。临床测定糖尿病患者血清脂蛋白(a)、hs-CRP水平,对于糖尿病的早期诊断及监测DN进展具有重要的临床意义。

#### 参考文献:

- [1] Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Clin Sci (Lond), 2013, 124(3):139-152.
- [2] Czekalski S. Diabetic nephropathy and cardiovascular diseases[J]. Roczn Akad Med Białymst, 2005, 50: 122-125.
- [3] 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.
- [4] Lim AK, Tesch GH. Inflammation in diabetic nephropathy[J]. Mediators Inflamm, 2012, 2012:146-154.
- [5] Mogensen CE, Christensen CK, Vitting E. The stages in diabetic renal diabetes[J]. Diabetologia, 1983, 32(1): 62-64.
- [6] Thongboonkerd V. Study of diabetic nephropathy in the proteomic era[J]. Contrib Nephrol, 2011, 170:172-183.

(上接第 378 页)

- [7] Wakabayashi I, Masuda H. Lipoprotein (a) as a determinant of arterial stiffness in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 373(1-2): 127-131.
- [8] Qasim AN, Martin SS, Mehta NN, et al. Lipoprotein(a) is strongly associated with coronary artery calcification in type-2 diabetic women [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 150(1):17-21.
- [9] Kaur S, Singh P, Indu V, et al. Fibrinogen, Lp(a), Microalbuminuria and left ventricular mass index: cardiovascular disease risk factors in diabetes[J]. *J Clin Biochem*, 2012, 27(1):94-96.
- [10] Feric NT, Boffa MB, Johnston SM, et al. Apolipoprotein(a) inhibits the conversion of Glu-plasminogen to Lys-plasminogen: a novel mechanism for lipoprotein (a)-mediated inhibition of plasminogen activation[J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(12):2113-2120.
- [11] Zhao SP, Xu DY. Oxidized lipoprotein(a) enhanced the expression of P-selectin in cultured human umbilical vein endothelial cells[J]. *Thrombosis Research*, 2000, 100(6):501-510.
- [12] Galvano F, Li Volti G, Malaguarnera M, et al. Effects of simvastatin and carnitine versus simvastatin on lipoprotein(a) and apoprotein(a) in type 2 diabetes mellitus [J]. *Expert Opinion Pharmacotherapy*, 2009, 10(12):1875-1882.
- [13] 何皓, 阳学风, 李传辉, 等. 2 型糖尿病患者血清内脂

素浓度与血脂的相关性研究[J]. *中南医学科学杂志*, 2011, 39(1):81-82.

- [14] Farah R, Shurtz-Swirski R, Lapin O. Intensification of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes despite antihyperglycemic treatment [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2008, 7:20.
- [15] Gouni-Berthold I, Berthold HK. Lipoprotein (a): current perspectives [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2011, 9(6):682-692.
- [16] Hoover-Plow J, Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets [J]. *Metabolism*, 2013, 62(4):479-491.
- [17] 周钰娟, 罗玉萍, 廖前进, 等. 金樱子对实验性糖尿病大鼠肾脏氧化应激反应的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2012, 40(5):452-456.
- [18] Braga F, Panteghini M. Biologic variability of C-reactive protein is the available information reliable [J] *Clin Chim Acta*, 2012, 413(15-16):1179-1183.
- [19] Pfützner A, Schndorf T, Hanefeld M, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients: effects of insulin-sensitizing treatment with pioglitazone [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2010, 4(3):706-716.
- [20] Mitrovi M, Ili T, Stoki E, et al. Influence of glucose regulation quality on C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha level in patients with diabetes type 1 [J]. *Vojnosanit Pregl*, 2011, 68(9):756-761.

(此文编辑:朱雯霞)