

尿白蛋白/尿肌酐比与2型糖尿病下肢血管病变相关性研究

李文静, 汤淑涵, 刘佳瑞, 陈超, 周婉, 叶山东

(安徽医科大学附属医院、安徽省立医院内分泌科, 合肥 230001)

[摘要] **目的** 探讨尿白蛋白/尿肌酐比值(UACR)与2型糖尿病(T2DM)患者下肢血管病变的关系。**方法** 选取T2DM患者577例,根据踝肱指数(ABI)分为不合并下肢血管病变组(NLEAD组,472例)和合并下肢血管病变组(LEAD组,105例),收集两组患者的年龄、病程、吸烟史、收缩压、舒张压、体质指数(BMI)和实验室相关指标。**结果** LEAD组年龄、病程、吸烟率、收缩压(SBP)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)、肌酐(Cr)及UACR高于NLEAD组,而肾小球滤过率(eGFR)低于NLEAD组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组间舒张压(DBP)、体质指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)差异无统计学意义($P > 0.05$)。相关分析显示,UACR与年龄、病程、SBP、HbA_{1c}、Cr和UA呈正相关,与eGFR和ABI呈负相关。logistic回归分析结果显示,SBP、LDL-C和UACR是T2DM合并下肢血管病变的危险因素。**结论** 2型糖尿病患者UACR升高提示下肢血管病变发生的风险增大,定期监测UACR有助于早期预防下肢血管病变。

[关键词] 糖尿病,血管病变,下肢;白蛋白类;肌酐;危险因素

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.03.011

Relationship between urinary albumin-to-creatinine ratio and lower extremity arterial disease in patients with type 2 diabetes mellitus Li Wenjing, Tang Shuhan, Liu Jiarui, Chen Chao, Zhou Wan, Ye Shandong (Department of Endocrinology, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Ye Shandong, Email: ysd196406@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) and lower extremity arterial disease (LEAD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 577 patients with T2DM were enrolled. According to the ankle brachial index (ABI), all the participants were divided into non lower extremity arterial disease group (NLEAD, 472 case) and LEAD group (LEAD, 105 cases). The age, gender, duration of diabetes, smoking history, systemic blood pressure, diastolic blood pressure, body mass index and laboratory related examination parameters of patients were collected. **Results** The Age, duration of diabetes, smoking ratio, systolic blood pressure (SBP), low-density lipoprotein cholesterol (LDH-C), uric acid (UA), creatinine (Cr) and UACR in LEAD group were significantly higher than those in NLEAD group, while estimated glomerular filtration rate was significantly lower than that in NLEAD group ($P < 0.05$). Diastolic blood pressure (DBP), body mass index (BMI), glycosylated hemoglobin A1c (HbA_{1c}), fasting plasma glucose (FPG), total cholesterol (TC), total triglyceride (TG) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) had no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Correlation analysis showed that UACR was positively correlated with age, course, SBP, HbA_{1c}, Cr and UA, and negatively correlated with eGFR and ABI. Logistic regression analysis showed that SBP, LDL-C and UACR were risk factors T2DM combined with lower limb vascular lesions. **Conclusion** Increased UACR in patients with type 2 diabetes mellitus suggests a higher risk of LEAD, and regular monitoring of UACR is helpful for early prevention of LAED.

[Keywords] Diabetes, angiopathies, lower extremity; Albumins; Creatinine; Risk factors

基金项目:国家自然科学基金项目(81800713);安徽省中央引导地方科技发展专项(2017070802D147)

作者简介:李文静,硕士研究生,Email:192871151@qq.com

通信作者:叶山东,主任医师,教授,博士研究生导师,Email:ysd196406@163.com

2型糖尿病(T2DM)是以慢性高血糖为特征的全身代谢性疾病,糖尿病血管病变是常见的并发症之一,包括大血管病变和微血管病变。其中,下肢血管病变是2型糖尿病患者常见大血管并发症,我国调查显示,糖尿病患者下肢动脉病变患病率为20.4%^[1]。糖尿病下肢血管病变主要的病理改变是下肢动脉粥样硬化(LEAD),早期常常表现为感觉异常,随着疾病进展,晚期严重时可出现肢端肌肉萎缩、皮肤溃疡、缺血性坏疽等表现,是糖尿病足的重要原因,严重影响生活质量^[2]。尿白蛋白排泄增加是糖尿病肾脏损害的敏感指数,有研究^[3]认为它也是糖尿病大血管病变的独立危险因素。本研究进一步分析2型糖尿病患者尿白蛋白/尿肌酐比值(UACR)与下肢血管病变的关系,判断其在下肢血管病变发生发展中的变化,为早期诊断及治疗2型糖尿病LEAD提供帮助。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2016年6月至2019年1月于安徽省立医院内分泌科住院的577例T2DM患者,其中男339例,女238例;年龄(62.35 ± 11.89)岁;病程(12.87 ± 7.77)年。所有患者符合1999年WHO糖尿病诊断标准^[4]。所有的患者采用超声多普勒血流探测仪测定踝肱指数(ABI)。《2017年中国2型糖尿病防治指南》^[5]:ABI ≤ 0.90 ,诊断LEAD,故根据ABI结果,将所有患者分为两组,下肢血管病变组(LEAD组)105例,无下肢血管病变组(NLEAD组ABI >0.90)472例。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)所有T2DM诊断符合世界卫生组织(WHO)2型糖尿病诊断标准;(2)年龄 >18 岁;(3)糖尿病下肢血管病变诊断符合中国2型糖尿病防治指南的定义。(4)踝肱指数ABI的结果完整。排除标准:(1)1型糖尿病、妊娠期糖尿病;(2)继发性T2DM;(3)合并糖尿病急性并发症:如糖尿病酮症酸中毒、高渗性高血糖综合征;(4)合并严重的心功能不全及肝功能不全;(5)合并急性肾功能不全、原发性肾脏疾病;(6)合并各种感染性疾病;(7)合并恶性肿瘤、甲状腺疾病、骨质疏松史的患者;(8)近期有创伤和手术等应激病史。

1.3 方法

1.3.1 一般资料 测定身高、体质量,计算体质指

数(BMI)。记录患者性别、年龄、病程、吸烟史、收缩压(SBP)和舒张压(DBP)和吸烟史。

1.3.2 实验室指标的测定 研究对象禁食8~12 h,于次日清晨空腹抽静脉血,使用全自动生化分析仪检测患者空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血肌酐(SCr)和尿酸(UA);采用高效液相色谱法测定HbA_{1c};留取晨尿采用免疫比浊法检测尿白蛋白,Benedict-Behre肌酐比色法测肌酐浓度,计算其比值为UACR,以UACR ≥ 30 mg/g Cr为异常。eGFR根据肾脏病饮食改良公式计算:

$$eGFR(\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}) = 186 \times (\text{SCr}/88.402) - 1.154 \times \text{年龄} - 0.203 \times (0.742 \times \text{女性})。$$

1.3.3 ABI的测量 用多普勒血流探测仪测定,患者仰卧位,置袖带于踝部及前壁肱动脉,测取胫前或胫后动脉、足背动脉以及肱动脉收缩压,两者之比为ABI值,取两侧中的最低值作为ABI结果。

1.4 统计学处理 采用SPSS 21.0软件进行统计学分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布计量资料以中位数及四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用非参数Mann-Whitney U检验。计数资料以例数(百分数)表示,采用 χ^2 检验。UACR与其他指标相关性分析采用Spearman法。此外,采用二分类logistic回归分析法分析2型糖尿病合并下肢血管病变的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床指标的比较 与NLEAD组比较,LEAD组年龄、病程、吸烟率、SBP、LDL-C、UA、Cr及UACR上升,而eGFR降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),DBP、BMI、HbA_{1c}、FPG、TC、TG和HDL-C差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 UACR与各指标的Spearman相关分析 Spearman相关分析结果显示,UACR与年龄、病程、SBP、HbA_{1c}、Cr和UA呈正相关,与eGFR、ABI呈负相关。见表2。

2.3 2型糖尿病合并下肢血管病变的多因素logistic回归分析 以有无T2DM合并下肢血管病变为因变量,以SBP、LDL-C、UACR等为自变量,行多因素logistic回归分析,结果显示,SBP、LDL-C和UACR是T2DM合并下肢血管病变的危险因素。

表 1 两组临床指标的比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	SBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	DBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	吸烟 [例(%)]	HbA _{1c} ($\bar{x} \pm s$, %)	FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
NLEAD 组	472	60.64 ± 11.41	12.09 ± 7.35	24.71 ± 3.17	135.47 ± 15.73	81.75 ± 9.46	114(24.2)	8.83 ± 6.80	7.91 ± 5.50
LEAD 组	105	70.01 ± 11.01	16.41 ± 8.61	24.91 ± 3.31	138.9 ± 14.87	80.19 ± 11.11	36(34.2)	8.78 ± 1.98	7.48 ± 3.20
$t(\chi^2)[Z]$ 值		7.659	4.769	0.580	2.041	1.335	(4.584)	0.136	1.070
P 值		<0.001	<0.001	0.562	0.042	0.184	0.032	0.892	0.286

组别	例数	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	UA ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	Cr [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	eGFR ($\bar{x} \pm s$, mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)	UACR [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/gCr]
NLEAD 组	472	4.31 ± 0.97	1.86 ± 1.17	2.34 ± 0.75	0.95 ± 0.27	316.65 ± 90.33	58(49,70)	122.21 ± 42.1	20.40(12.04,52.22)
LEAD 组	105	4.39 ± 1.12	1.90 ± 1.10	2.51 ± 0.87	0.92 ± 0.29	337.60 ± 104.88	66(52,82)	94.15 ± 41.91	47.70(20.18,162.11)
$t(\chi^2)[Z]$ 值		0.678	0.320	2.038	1.016	2.085	[130.184]	6.182	[3.521]
P 值		0.499	0.749	0.042	0.310	0.038	<0.001	<0.001	<0.001

注: BMI 为体质指数; SBP 为收缩压; DBP 为舒张压; HbA_{1c} 为糖化血红蛋白; FPG 为空腹血糖; TC 为总胆固醇; TG 为三酰甘油; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; UA 为尿酸; Cr 为肌酐; eGFR 为肾小球滤过率; UACR 尿白蛋白/尿肌酐比; 下表同

表 2 UACR 与各指标的 Spearman 相关分析

统计学结果	年龄	病程	SBP	HbA _{1c}	Cr	UA	eGFR	ABI
r 值	0.279	0.297	0.257	0.085	0.285	0.132	-0.362	-0.191
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.041	<0.001	0.002	<0.001	<0.001

注: ABI 为踝肱指数

表 3 2 型糖尿病合并下肢血管病变的多因素 logistic 回归分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI) 值
SBP	0.774	0.249	9.660	0.002	2.169(1.331 ~ 3.535)
LDL-C	1.434	0.266	29.081	<0.001	4.195(2.491 ~ 7.065)
UACR	1.362	0.261	27.190	<0.001	3.906(2.340 ~ 6.518)

3 讨论

糖尿病下肢血管病变具有低诊断、低治疗,以及高致残率和高死亡率的特点。已有大量临床研究证明,糖尿病肾脏疾病与心血管疾病、脑血管疾病和外周血管疾病等糖尿病大血管病变之间存在联系。不论是 GFR 降低或者是尿白蛋白尿排泄增加,糖尿病大血管病变发生风险均明显增加^[6]。

血管内皮细胞是维持其正常功能的关键因素,近年来研究显示血管内皮细胞功能障碍被视为慢性血管病变的基础^[7]。糖尿病大血管病变与微血管病变之间有共同的病理基础,即均以内皮细胞功能损害为主要靶点,有研究显示 UACR 是反映糖尿病肾脏损害的敏感指标,其与血管内皮细胞功能障碍

和大血管病变的发生也密切相关。此外,国外的多个研究也已证实 LEAD 是糖尿病患者出现微量白蛋白尿和肾功能减退的独立危险因素^[8]。Tseng 等^[9]对 290 名中国台湾地区 2 型糖尿病患者进行回顾性研究后认为,伴有外周血管病变的患者 UACR 更高,与 ABI 呈反比关系,且随着 UACR 的增加,外周血管病变的发生率增加。严丽等^[10]研究得出 2 型糖尿病患者 ABI 与 ACR 呈显著负相关关系,提示了 ABI 水平的变化可作为临床上早期糖尿病肾病的预测指标。本研究中,糖尿病 LEAD 组患者的 UACR 水平明显高于无 LEAD 组患者。相关分析显示 UACR 与 ABI 呈反比关系,logistic 回归分析显示 UACR 是 T2DM 合并下肢血管病变的独立危险因

素,提示 UACR 增高的糖尿病患者 LEAD 发生风险增加。其可能的机制:(1)肾脏血管内皮损伤时常与全身血管内皮损伤同时发生^[11-12]。白蛋白尿可能提示 T2DM 患者存在全身广泛的内皮细胞功能紊乱,内皮细胞功能损害不仅存在于肾脏微血管,也广泛存在于全身的大动脉^[13]。(2)糖尿病下肢血管主要以动脉粥样硬化为病理基础,而动脉粥样硬化的主要始动环节是内皮细胞损伤,脂质渗入、平滑肌增殖和自由基损伤等诸多因素在动脉粥样硬化形成过程中均起到重要作用^[14]。

多项研究^[15-16]认为,糖尿病患者血管动脉粥样硬化与多种高危因素有关如糖尿病病程、高血压、血脂、吸烟及血糖水平等。糖尿病并发下肢血管病变是在持续高血糖的基础上由多种因素共同作用的结果^[17]。本研究中,糖尿病合并 LEAD 组患者的年龄、病程、吸烟率、SBP 和 LDL-C 水平明显高于无 LEAD 组患者。

综上所述,2 型糖尿病患者尿白蛋白排泄增加与 LEAD 的发生风险相关,UACR、SBP 和 LDL-C 是 LEAD 发生的危险因素。定期监测 UACR 对预测 2 型糖尿病患者下肢血管病变有价值。

参考文献

- [1] 陈一文,秦明照. 糖尿病下肢动脉疾病与微血管病变的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2016,18(5):551-552.
- [2] 周婉,叶山东. 视黄醇结合蛋白 4、25 羟维生素 D 水平与 2 型糖尿病下肢血管病变的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志,2018,26(4):280-284.
- [3] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes-2013[J]. Diabetes Care,2013,36(Suppl 1):S11-S66.
- [4] 叶任高,陆再英. 内科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2004:797.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.

- [6] 潘盼,赵芳雅,张磊,等. 2 型糖尿病患者肾功能指标对外周血管病变的评估价值[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(10):712-716.
- [7] 潘盼,陈海冰. 糖尿病肾脏疾病与大血管并发症的关系[J]. 医学研究杂志,2015,44(8):12-13.
- [8] 于冬妮,谷爱民,孙明晓,等. 踝肱指数和彩色多普勒超声检查在 2 型糖尿病患者下肢动脉病变诊断中的价值[J]. 中国临床保健杂志,2017,20(5):494-497.
- [9] TSENG C H, CHONG C K, TSENG C P, et al. The association between urinary albumin excretion and ankle-brachial index in elderly Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Age and Ageing,2008,37(1):77-82.
- [10] 严丽,龚建忠,孔令怡. 2 型糖尿病病人踝臂指数与尿微量清蛋白/肌酐比值的相关性分析[J]. 安徽医药,2019,23(2):313-317.
- [11] REIDY K, KANG H M, HOSTETTER T, et al. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease[J]. JCI,2014,124(6):2333-2340.
- [12] JARTAYA F, LAKHDAR R, KAMMOUN K, et al. Microalbuminuria; a useful marker of cardiovascular disease[J]. Iran J Kidney Dis,2013,7(3):178-186.
- [13] 杨毅,冉兴无. 2 型糖尿病患者下肢血管病变与蛋白尿的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志,2016,24(12):1065-1068.
- [14] KWAK B R, BACK M, BOCHATON-PIALLAT M L, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications[J]. Eur Heart J, 2014, 35(43):3013-3020.
- [15] 蔡林江,沈菊. 2 型糖尿病患者下肢血管病变与肾脏损伤的关系[J]. 中国继续医学教育,2019,11(16):101-103.
- [16] 牟芝群,阳琰,章莹,等. 2 型糖尿病患者下肢血管病变的危险因素分析[J]. 吉林医学,2019,40(5):962-965.
- [17] 吴淑兰,汪承武,余箭,等. 桃红四物汤在治疗 2 型糖尿病下肢血管病变中的应用[J]. 中国临床保健杂志,2019,22(3):389-391.

(收稿日期:2020-02-11)