

2 型糖尿病患者尿白蛋白/肌酐比与血清胆红素的相关研究

张媛媛, 刘怀珍, 李居一, 牛知影, 张进军

(安徽中医药大学第一附属医院干部内分泌科, 合肥 230031)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者尿白蛋白/肌酐比(UACR)与血清总胆红素(TBIL)、直接及间接胆红素(DBIL、IBIL)之间的关联性。**方法** 选择 517 例住院治疗的 T2DM 患者,根据 UACR 分成三组,正常白蛋白尿组(A 组)274 例,微量白蛋白尿组(B 组)167 例,大量白蛋白尿组(C 组)76 例,采用非参数检验法比较三组间血清 TBIL、DBIL、IBIL 的差异,同时行相关因素分析。**结果** B 组、C 组分别与 A 组相比,TBIL、DBIL、IBIL 水平明显下降;C 组与 B 组相比,TBIL、DBIL 水平明显下降,均 $P < 0.05$ 。在 $UACR > 30 \text{ mg/g}$ 人群中,UACR 的相关分析表明:UACR 与病程、收缩压(SBP)、平均动脉压(MAP)、血肌酐(CR)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)呈正相关;UACR 与 TBIL、DBIL、IBIL 呈负相关,均 $P < 0.05$ 。**结论** 血清胆红素可能是 T2DM 患者白蛋白尿的保护因素。

[关键词] 糖尿病,2 型;糖尿病肾病;胆红素;白蛋白尿

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.03.028

Correlational studies on urinary albumin/creatinine ratio and serum bilirubin in type 2 diabetic patients

Zhang Yuanyuan, Liu Huaizhen, Li Juyi, Niu Zhiying, Zhang Jinjun (Department of Cadre Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation urinary albumin/creatinine ratio (UACR), serum total bilirubin (TBIL), direct and indirect bilirubin (DBIL, IBIL) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 517 patients with T2DM were enrolled. On the basis of UACR, all patients were divided into three groups: 274 cases of normal albuminuria group (group A), 167 cases of microalbuminuria group (group B), 76 cases of macroalbuminuria group (group C). The differences of TBIL, DBIL and IBIL in three groups were compared. Non-parametric test was used to analyze. The correlation factors analysis of UACR was performed. **Results** The levels of serum TBIL, DBIL and IBIL were significantly decreased in group B and group C, respectively, compared with group A. Compared with group B, serum TBIL and DBIL were significantly decreased in group C, all $P < 0.05$. In the $UACR > 30 \text{ mg/g}$ population, correlation analysis showed that UACR was positively correlated with the course of diabetes, systolic blood pressure (SBP), average arterial pressure (MAP), serum creatinine (CR), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL); UACR was negatively correlated with serum TBIL, DBIL, IBIL, all $P < 0.05$. **Conclusion** Serum bilirubin maybe a protective factor for albuminuria in T2DM patients.

[Keywords] Diabetes mellitus, type 2; Diabetic nephropathies; Bilirubin; Albuminuria

糖尿病肾病(DN)是 T2DM 最常见,也是最严重的微血管并发症之一,是引起终末阶段肾脏疾病(ESRD)最主要的原因,因此临床上针对 DN 的早期诊断、有效的治疗策略及预测其进展的生物标志物研究将变得尤为重要。临床研究表明氧化应激与 DN 的发病及进展相关^[1],推测抗氧化治疗可能抑

制 DN 进展。尿白蛋白/肌酐比(UACR)是临床上早期诊断 DN 以及划分 DN 阶段的重要指标。胆红素可有效地清除体内产生的游离自由基,从而抑制脂质及脂蛋白的氧化^[2]。但胆红素与 2 型糖尿病(T2DM)患者的 UACR 的研究报道尚不多见,因此,本研究通过比较 T2DM 患者血清胆红素水平,研究

血清胆红素与 UACR 的关联。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 1 月至 2017 年 11 月我院内分泌科住院的 517 例 T2DM 患者,男 284 例,女 233 例;年龄(56.2 ± 10.1)岁;病程(4.9 ± 4.2)年。诊断依据 1999 年 WHO 糖尿病专家委员会提出的诊断标准。

排除标准:总胆红素(TBIL) $> 34.2 \mu\text{mol/L}$;资料不全者;恶性肿瘤、妊娠、1 型糖尿病、溶血性疾病;慢性肝炎、酒精性肝炎、肝硬化、肝炎携带者;入院时急性感染、急性心脑血管事件、糖尿病酮症酸中毒。

1.2 方法与分组 收集所有患者的性别、年龄、身高、体质量、糖尿病病程、饮酒史、住院期间降糖方案、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、血肌酐(CR)、血尿酸(UA)、TBIL、直接及间接胆红素(DBIL、IBIL)、UACR。血糖、血脂、肾功能、胆红素使用我院全自动生化分析仪(日立,7600-020)于空腹抽静脉血测定。高效液相层析法测定 HbA_{1c}。UACR 于清晨留取尿液使用散射比浊法/HMPS 法测定。

降糖方案:方案一:使用胰岛素注射加或不加口服降糖药物(包括磺脲类、格列奈类、双胍类、噻唑烷二酮类、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂、二肽基肽酶 4(DPP-IV)抑制剂,方案二:单纯口服降糖药物或仅控制饮食和加强运动。

根据 UACR 水平将 T2DM 患者分成三组:正常白蛋白尿组(A组):UACR $< 30 \text{ mg/g}$,274 例,其中男 158 例,女 116 例;微量白蛋白尿组(B组): $30 \leq \text{UACR} < 300 \text{ mg/g}$,167 例,其中男 83 例,女 84 例;大量白蛋白尿组(C组):UACR $\geq 300 \text{ mg/g}$,76 例,其中男 43 例,女 33 例。

1.3 统计学处理 使用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组计量资料比较使用非参数中值检验,不同计量的组间差异性采用 ANNOVA 单因素检验。计数资料以例数显示,多组计数资料比较使用 χ^2 检验。此外,使用 Pearson 法进行 UACR 与各因素间的相关分析研究。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 三组间性别、体质指数

(BMI)、DBP、FBG、TG、TC、LDL、HbA_{1c} 差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组随着白蛋白尿的增加,SBP、CR、UA 明显增加,三组差异有统计学意义(χ^2 值分别为 16.847、14.457、14.105,均 $P < 0.05$)。B 组年龄、SBP、MAP、CR、UA、HbA_{1c} 与 A 组相比明显增加($P < 0.05$),C 组年龄、病程、SBP、MAP、CR、UA、TC、LDL 与 A 组相比明显增加($P < 0.05$)。C 组病程、SBP、CR、UA、TC、HDL、LDL 与 B 组相比明显增加($P < 0.05$),但三组中年龄、病程、MAP、HDL、降糖方案总体比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 三组间血清胆红素水平比较 B 组、C 组分别与 A 组相比,TBIL、DBIL、IBIL 水平明显下降;C 组与 B 组相比,TBIL、DBIL 水平明显下降。均 $P < 0.05$ 。见表 1。

2.3 UACR 的相关分析结果 经 Pearson 相关分析:在 UACR $> 30 \text{ mg/g}$ 人群中,UACR 与病程、SBP、MAP、CR、TC、HDL、LDL 呈正相关($r = 0.136$ 、 0.204 、 0.182 、 0.393 、 0.34 、 0.257 、 0.318);UACR 与 TBIL、DBIL、IBIL 呈负相关($r = -0.231$ 、 -0.267 、 -0.189 ,均 $P < 0.05$)。

3 讨论

研究表明氧化应激是 DN 发生的潜在因素,胆红素是网状内皮系统产生的,由血红素氧化酶(HO)分解血红素产生的最终产物,胆红素被认为是脂质过氧化反应的內源性抗氧化物,可抑制脂质及脂蛋白的氧化,尤其是低密度脂蛋白,胆红素水平轻度升高可预防肾脏损害及功能障碍^[2]。一项流行病学的 Meta 分析表明胆红素浓度与糖尿病微血管并发症风险呈非线性负相关,与 DN 风险呈负相关^[3]。

本研究结果表明 C 组、B 组与 A 组相比,胆红素水平均明显下降,C 组与 B 组相比,TBIL、DBIL 水平亦明显下降,且在 UACR $> 30 \text{ mg/g}$ 人群中,相关分析显示 UACR 与 TBIL、DBIL、IBIL 呈负相关,说明在 DN 早期阶段胆红素水平已开始出现下降,随着白蛋白尿的增多,胆红素水平呈逐渐下降趋势,推测胆红素可作为 DN 潜在的生物标志物,可帮助早期诊断 DN,从而早期治疗 DN,预防 DN 进展。Toya 等^[4]研究发现通常情况下,随着胆红素水平越高,从微量白蛋白尿进展至大量白蛋白尿的风险就越低,而在 HbA_{1c} $> 7.7\%$ 的人群中,即仅在血糖控制不佳时,从正常白蛋白尿进展至微量白蛋白尿的风

表 1 糖尿病肾病 517 例按尿白蛋白/肌酐比分组后三组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组($n=274$)	B 组($n=167$)	C 组($n=76$)	$\chi^2(F)$ 值	P 值
性别				2.756	>0.05
男(例)	158	83	43		
女(例)	116	84	33		
年龄(岁)	58.85 $\pm$ 0.62	63.23 $\pm$ 0.87 ^a	64.91 $\pm$ 1.41 ^a	(20.895)	<0.05
病程(年)	8.90 $\pm$ 0.43	9.85 $\pm$ 0.60	13.62 $\pm$ 0.95 ^{ab}	(7.324)	<0.05
BMI(kg/m ²)	25.30 $\pm$ 0.19	25.49 $\pm$ 0.30	25.10 $\pm$ 0.48	(2.085)	>0.05
SBP(mm Hg)	134.76 $\pm$ 1.02	141.17 $\pm$ 1.48 ^a	150.18 $\pm$ 2.92 ^{ab}	(16.847)	<0.05
DBP(mm Hg)	80.14 $\pm$ 0.61	81.06 $\pm$ 0.84	80.75 $\pm$ 1.30	(0.078)	>0.05
MAP(mm Hg)	98.26 $\pm$ 0.64	101.10 $\pm$ 0.87 ^a	103.97 $\pm$ 1.58 ^a	(6.402)	<0.05
CR(μ mol/L)	59.28 $\pm$ 0.83	68.23 $\pm$ 2.79 ^a	101.00 $\pm$ 9.14 ^{ab}	(14.457)	<0.05
UA(μ mol/L)	298.60 $\pm$ 4.99	316.66 $\pm$ 7.15 ^a	343.00 $\pm$ 10.04 ^{ab}	(14.105)	<0.05
FBG(mmol/L)	8.16 $\pm$ 0.18	8.62 $\pm$ 0.28	8.44 $\pm$ 0.44	(2.919)	>0.05
TG(mmol/L)	2.01 $\pm$ 0.09	2.09 $\pm$ 0.13	1.97 $\pm$ 0.16	(1.423)	>0.05
TC(mmol/L)	4.49 $\pm$ 0.06	4.42 $\pm$ 0.07	4.83 $\pm$ 0.15 ^{ab}	(4.799)	>0.05
HDL(mmol/L)	1.20 $\pm$ 0.02	1.15 $\pm$ 0.02	1.26 $\pm$ 0.05 ^b	(6.500)	<0.05
LDL(mmol/L)	2.81 $\pm$ 0.05	2.74 $\pm$ 0.07	3.16 $\pm$ 0.13 ^{ab}	(4.222)	>0.05
HbA _{1c} (%)	8.48 $\pm$ 0.12	9.00 $\pm$ 0.18 ^a	8.87 $\pm$ 0.28	(3.154)	>0.05
降糖方案				8.544	<0.05
方案一(例)	167	110	60		
方案二(例)	107	57	16		
TBIL(μ mol/L)	13.84 $\pm$ 0.13	12.53 $\pm$ 0.36 ^a	10.95 $\pm$ 0.57 ^{ab}	(13.181)	<0.05
DBIL(μ mol/L)	4.03 $\pm$ 0.12	3.66 $\pm$ 0.13 ^a	3.04 $\pm$ 0.20 ^{ab}	(14.194)	<0.05
IBIL(μ mol/L)	9.81 $\pm$ 0.22	8.86 $\pm$ 0.26 ^a	7.90 $\pm$ 0.41 ^a	(21.985)	<0.05

注:A 组为正常白蛋白尿组,B 组为微量白蛋白尿组,C 组为大量白蛋白尿组;BMI 为体质指数,SBP 为收缩压,DBP 为舒张压,MAP 为平均动脉压,CR 为血肌酐,UA 为血尿酸,FBG 为空腹血糖,TG 为三酰甘油,TC 为总胆固醇,HDL 为高密度脂蛋白,LDL 为低密度脂蛋白,HbA_{1c} 为糖化血红蛋白,TBIL 为血清总胆红素,DBIL 为直接胆红素,IBIL 为间接胆红素;与 A 组比较,^a $P < 0.05$;与 B 组比较,^b $P < 0.05$

险才越低,在 HbA_{1c} < 7.7% 时,胆红素水平与蛋白尿的进展不存在联系。Mashitani 等^[5]收集了 2 511 例日本 T2DM 患者,结果提示胆红素为 DN 进展的独立的负相关因素,且主要与从微量白蛋白尿至大量白蛋白尿的进展呈负相关。本研究并未对血糖水平再次进行亚型分组,但 B 组 HbA_{1c} 水平显著高于 A 组,胆红素水平显著低于 A 组,故可推测本研究结果与 Toya 等^[4]的研究结论大体是一致的。

胆红素与 DN 可能的机制为:慢性高血糖是引起糖尿病大血管及微血管损害的主要因素,其机制主要通过多元醇通路,晚期糖基化终末产物(AGEs)形成增加、蛋白激酶 C(PKC)活性及氧化应激增加等通路所致,其中氧化应激是目前研究的热点,PKC 依赖的 NAD(P)H 氧化酶活性是糖尿病血管组织中

氧化应激增多的最主要来源,胆红素作为一种强的内源性抗氧化剂,通过抑制 PKC - NAD(P)H 氧化酶活性改善糖尿病血管并发症^[6]。Zelenka 等^[7]研究表明胆红素水平轻度升高可潜在的减少线粒体及细胞质中活性氧(ROS)水平,调控人与大鼠体内 ROS 动态平衡,这一作用与内脏脂肪积累的减少、慢性炎症指标的降低、血糖耐受性、细胞老化的改善、预防线粒体功能障碍等有关。Fujii 等^[8]报道糖尿病高胆红素血症大鼠的胆红素水平较非糖尿病高胆红素血症大鼠的低,口服胆绿素治疗的糖尿病大鼠尿蛋白排泄减少,其机制可能为胆红素通过下调 NAD(P)H 氧化酶活性,扮演着清除剂的作用,抑制氧化应激,提示高胆红素血症与口服胆绿素治疗可预防糖尿病大鼠发展成 DN,为早期 DN 提供一个新