

糖尿病肾病患者微炎症和氧化应激水平及其影响因素分析

李 萍,方 莉,蔡秋萍,龚苏飞,冯 曦

(南京医科大学附属常州第二人民医院肾内科,江苏 常州 213003)

[摘要] 目的:探讨糖尿病肾病患者微炎症状态和氧化应激的水平,并分析其影响因素。方法:选取 129 例 2 型糖尿病(T2DM)患者及 144 例糖尿病肾病(DKD)患者,分为 T2DM 组和 DKD 组,比较两组血清炎症标志物超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)和氧化应激指标丙二醛(MDA)水平、一般临床资料(病程、血压等)和生化指标[胆固醇、甘油三酯、糖化血红蛋白(HbA1c)等],将两组间存在统计学差异的相关性指标代入多元线性回归方程分析 hs-CRP 和 MDA 的影响因素。结果:①DKD 患者血清 hs-CRP 和 MDA 较 T2DM 组显著增高,差异有统计学意义($P < 0.01$);②直线相关分析显示 hs-CRP 及 MDA 均与 DM 病程、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、HbA1c、24 h 尿蛋白定量、同型半胱氨酸(HCY)呈正相关,此外,MDA 还与总胆红素、直接胆红素均呈负相关。③多元线性回归分析显示 hs-CRP 的影响因素是 DM 病程、UA、HbA1c、HCY,MDA 的影响因素为 DM 病程、HbA1c。结论:DKD 患者普遍存在微炎症和氧化应激水平的增高,DM 病程、UA、HbA1c、HCY 作为微炎症的影响因素,氧化应激的影响因素为 DM 病程、HbA1c,综合控制血糖、尿酸等可以更好地减轻 DKD 患者的微炎症和氧化应激状态。

[关键词] 糖尿病肾病;微炎症状态;氧化应激

[中图分类号] R587.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)02-214-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20160218

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病(DM)重要的微血管并发症,是导致终末期肾病的主要原因之一。近年来,在我国 DKD 已上升到仅次于慢性肾炎引起终末期肾衰竭的第二大原因。DKD 的发病机制十分复杂,且有强烈的遗传倾向和明显的遗传异质性。目前认为其与糖脂代谢紊乱、肾脏血流动力学改变、血管活性物质及细胞因子激活、炎性反应、氧化应激、激肽释放酶-激肽系统作用等多个因素相关^[1]。越来越多的研究表明微炎症状态及氧化应激在 DKD 的启动和发展过程中扮演着重要的角色^[2-3],可造成 DKD 进展恶化,并促进心血管病变、营养不良、神经变性等多种并发症的发生,是影响 DM 患者预后的主要因素。因此,加强对 DKD 微炎症、氧化应激及其影响因素的研究有及其重要的意义。本研究旨在了解 DKD 患者微炎症和氧化应激的水平,并分析其影响因素。

1 对象和方法

1.1 对象

2011 年 1 月—2012 年 12 月本院住院及专科门诊长期随访的 2 型糖尿病(T2DM)患者,均符合 1999 年 WHO DM 的诊断和分类标准。T2DM 组 129 例,男 70 例,女 59 例,年龄 23~83 岁。根据连续 3 次 24 h 尿微量白蛋白(24 h UMA)测定结果将 >

30 mg/24 h 定为 DKD。DKD 组 144 例,男 78 例,女 66 例,年龄 25~87 岁,所有受检者均为未透析患者,排除各种原发及其他继发性肾脏病、结缔组织病、严重的心血管疾病、肿瘤、血液系统疾病,且在受检前 4 周均无感染病史,无各种急性、应激疾病病史,近 3 个月无输血史,未使用各种镇痛剂、糖皮质激素、免疫抑制剂及抗氧化药物。

1.2 方法

测定并记录研究对象的身高、身体质量、收缩压(SBP)、舒张压(DBP),计算出体重指数(BMI)=体重(kg)/身高²(m)²。晨起空腹采血,利用本院检验中心全自动生化仪(Olympus Au-5431)分别测定肝肾功能、空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(PBG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),以化学发光法测定同型半胱氨酸(HCY),化学法测定 24 h 尿蛋白定量。色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c)。超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)检测采用荧光免疫法。丙二醛(MDA)测定使用硫代巴比妥酸比色法,所有操作均严格按照试剂盒说明进行。

1.3 统计学方法

全部数据采用 SPSS17.0 统计软件进行分析处理。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组之间比较采用 *t* 检验,单因素相关分析采用直线相关

分析,影响因素采用多元线性回归分析,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床资料比较

T2DM 患者及 DKD 患者的一般临床资料比较如表 1 所示。两组在年龄、性别、BMI 差异无统计学意义,DKD 患者的病程、收缩压、舒张压较 T2DM 组均有显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 两组一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床资料	T2DM 组	DKD 组
年龄(岁)	57.95 ± 13.00	58.80 ± 12.75
性别比(男/女)	1:0.84(70/59)	1:0.93(78/66)
DM 病程(年)	6.03 ± 5.65	9.53 ± 6.90*
收缩压(mmHg)	134.21 ± 18.44	149.07 ± 23.39*
舒张压(mmHg)	81.36 ± 9.85	87.49 ± 11.62*
BMI(kg/m ²)	25.16 ± 3.36	26.16 ± 3.23

与 T2DM 组比较,* $P < 0.01$ 。

2.2 临床检测指标比较

DKD 患者血清 hs-CRP 和 MDA 较 T2DM 组显著增高,差异有统计学意义($P < 0.01$,表 2)。对两组临床检测指标的比较可以看出,DKD 组患者的 TC、TG、LDL-C、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、HbA1c、24 h 尿蛋白定量、纤维蛋白原、HCY 均较 T2DM 组显著升高,而总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)较 T2DM 组有所下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HDL-C、空腹 C 肽未发现统计学差异。

2.3 相关性分析

将两组间有统计学差异的指标分别与 hs-CRP 及 MDA 进行直线相关分析,结果显示 hs-CRP 和 MDA 均与 DM 病程、BUN、Cr、UA、HbA1c、24 h 尿蛋白定量、HCY 呈正相关,此外,MDA 还与总胆红素、直接胆红素呈负相关(表 3)。

2.4 多元线性回归分析

将相关性分析筛选出的有统计学意义的变量进行多元线性回归分析(表 4、5),结果显示 hs-CRP 的影响因素是 DM 病程、UA、HbA1c、HCY;MDA 的影响因素是 DM 病程及 HbA1c。

3 讨 论

DKD 是以微血管病变为主要表现的肾小球病变,其病理特点为肾小球基底膜增厚、肾小球系膜区细胞外基质沉积,最终为肾小球硬化伴或不伴肾小管-间质纤维化,临床表现为蛋白尿产生和肾小球

表 2 两组临床检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床检测指标	T2DM 组	DKD 组
TC(mmol/L)	4.81 ± 0.83	5.37 ± 1.18*
TG(mmol/L)	2.15 ± 1.88	2.89 ± 3.03**
LDL-C(mmol/L)	2.39 ± 0.70	3.02 ± 0.79*
HDL-C(mmol/L)	1.19 ± 0.36	1.21 ± 0.45
BUN(mmol/L)	5.77 ± 1.25	7.38 ± 4.00*
Cr(μ mol/L)	77.07 ± 12.35	100.04 ± 88.77*
UA(μ mol/L)	288.53 ± 88.05	328.17 ± 88.77*
TBIL(μ mol/L)	10.94 ± 3.60	8.80 ± 4.20*
DBIL(μ mol/L)	3.10 ± 1.02	2.55 ± 1.29*
FBG(mmol/L)	7.86 ± 1.91	9.15 ± 2.23*
PBG(mmol/L)	10.75 ± 2.52	13.38 ± 3.33*
HbA1c(%)	8.68 ± 1.86	9.19 ± 2.08**
24 h 尿蛋白定量(g)	0.17 ± 0.05	1.61 ± 2.23*
空腹 C 肽(ng/mL)	1.93 ± 0.80	1.95 ± 0.80
纤维蛋白原(g/L)	2.67 ± 0.77	2.95 ± 0.76*
HCY(μ mol/L)	12.58 ± 3.15	14.96 ± 4.66*
hs-CRP(mg/L)	1.36 ± 0.66	1.90 ± 0.50*
MDA	2.56 ± 1.04	3.08 ± 0.62*

与 T2DM 组比较,* $P < 0.01$,** $P < 0.05$ 。

表 3 相关性分析 (r)

分类	DM 病程	BUN	Cr	UA	HbA1c
hs-CRP	0.604*	0.334*	0.292*	0.360*	0.548*
MDA	0.600*	0.380*	0.346*	0.217*	0.441*
分类	尿蛋白定量	HCY	总胆红素	直接胆红素	
hs-CRP	0.428*	0.517*	-0.145	-0.043	
MDA	0.434*	0.221*	-0.329*	-0.324*	

* $P < 0.01$ 。

表 4 CRP 的影响因素分析

变量	回归系数	标准误	标准化回归系数	t 值	P 值
常量	0.389	0.166	-	2.345	0.020
DM 病程	0.027	0.005	0.373	5.850	<0.001
UA	0.001	0.000	0.175	2.772	0.006
HbA1c	0.060	0.015	0.251	3.890	<0.001
HCY	0.023	0.007	0.220	3.247	0.001

表 5 MDA 的影响因素分析

变量	回归系数	标准误	标准化回归系数	t 值	P 值
常量	2.201	0.240	-	9.159	<0.001
DM 病程	0.038	0.006	0.427	6.253	<0.001
HbA1c	0.046	0.021	0.155	2.236	0.027

滤过率降低,血肌酐和血尿素氮升高^[4]。其发生发展的确切机制尚不明确,目前认为是多种因素综合作用的结果。近年来微炎症状态及氧化应激在 DKD 中的作用越来越受到人们的重视。

微炎症状态本质是免疫性炎症^[5],是指机体在内毒素、补体、免疫复合物等刺激下,单核-巨噬细胞系统激活,缓慢并持续释放促炎症因子的轻微炎症反应。这种以细胞因子为特征的全身性慢性轻微

炎症状态可以引起一系列并发症,如淀粉样变、动脉粥样硬化等^[6-7]。前瞻性研究表明,hs-CRP 是评价微炎症状态的可靠指标,一定程度上可以预测 DKD 的发生风险^[8]。氧化应激是指在遭受有害刺激时,机体氧化及抗氧化系统失衡,活性氧自由基等氧化物的产生超出组织的清除能力而导致组织损伤。MDA 是脂质过氧化的最终分解产物,其含量可间接反映出细胞损伤的程度,是反映体内氧化应激状态较稳定、可靠的指标^[9]。本研究发现 DKD 患者血清 hs-CRP 和 MDA 水平高于 T2DM 组,提示 DKD 患者普遍存在微炎症及氧化应激的增强。

直线相关分析的结果说明微炎症状态与氧化应激均与 DM 病程、BUN、Cr、UA、HbA1c、24 h 尿蛋白定量、HCY 呈正相关。此外,氧化应激与总胆红素、直接胆红素均呈负相关,提示了胆红素的抗氧化活性。一项对 2 511 例 2 型糖尿病患者的前瞻性队列研究发现,入组 1 年后血清胆红素浓度与蛋白尿水平密切相关,且进行胆红素浓度调整后蛋白尿逐渐减少,故提出血清胆红素浓度是影响血红蛋白值与肾病进展的关键因素^[10]。随着人们对血红素加氧酶/一氧化碳胆红素系统研究的深入,发现血红蛋白代谢产物胆红素及血红素加氧酶本身均具有极强抗氧化、抗炎及抑制细胞凋亡能力^[11]。胆红素水平下降后,其捕获氧自由基的能力下降,DM 患者脂质氧化增强,使得能够介导肾小球炎症浸润、肾小球硬化以及动脉硬化的氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)增多,从而造成肾小球硬化及肾血管动脉硬化,在 DKD 的发生发展中起作用^[12-13]。

将直线相关分析显示有统计学相关的指标:DM 病程、肾功能、HbA1c、24 h 尿蛋白定量、HCY、胆红素代入回归方程,结果显示微炎症的影响因素是 DM 病程、UA、HbA1c、HCY,氧化应激的影响因素是 DM 病程及 HbA1c。HbA1c 及病程为共同的影响因素,这是由于 DM 患者在长期的高血糖作用下,激活糖基化终末产物途径、蛋白激酶途径、多元醇途径和氨基己糖途径,从而使线粒体呼吸链中生成过多氧自由基(ROS)^[14]。过多的 ROS 使肾小球基底膜磷脂在其作用下发生过氧化,使基底膜增厚及通透性增加,血浆蛋白易于通过内皮细胞沉积于肾小球基底膜,促进内皮功能障碍和肾小球基底膜损伤,使肾脏内血流动力学发生改变,增加尿蛋白的丢失。ROS 亦可激活核转录因子 NF- κ B 和激活蛋白 AP-1,从而导致细胞因子、化学趋化因子、黏附因子的释放,形成炎症反应,使细胞外基质合成增加,加速动脉

硬化和肾小球硬化^[15]。同时,随病程延长,血糖长期得不到理想控制,引起肾实质的损害以及肾功能的下降,使得促炎症复合物及代谢产物堆积,如糖基化终末产物(AGE),AGE 的增加可活化多种炎症细胞因子。在这些炎症因素作用下,机体免疫系统长期受刺激,从而导致长期高浓度炎症因子释放,形成恶性循环^[16]。UA 作为微炎症的危险因素可能与高尿酸血症激活肾素血管紧张素系统,增加炎性介质的释放,抑制内皮细胞 NO 的释放,引起血管内皮炎症反应相关^[17-18]。HCY 为一种损伤性氨基酸,是甲硫氨酸代谢的中间产物,高同型半胱氨酸血症亦对血管内皮细胞有损伤作用,引起炎症因子的释放^[19]。

在 DKD 以及 DM 引起的其他并发症的发生发展中,微炎症状态和氧化应激紧密相关,其与多种临床因素相关,这些因素相互影响,相互促进,加速了 DM 患者微血管并发症的进展。所以,对于 T2DM 患者,综合控制血糖、尿酸、血压等多方面因素,可更好地达到防治 DM 微血管病变的目的。

【参考文献】

- [1] Sego S. Pathophysiology of diabetic nephropathy [J]. *Nephrol Nurs J*, 2007, 34(6):631-633
- [2] Singh DK, Winocour P, Farrington K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(3):176-184
- [3] Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, De-Fu-Entes MM, et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(6):327-340
- [4] Balakumar P. Ameliorative effect of combination of benfotiamine and fenofibrate in diabetes-induced vascular endothelial dysfunction and nephropathy in the rat [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 320:149-162
- [5] Leinonen ES, Hiukka A, Hurt-Camejo E, et al. Low grade inflammation, endothelial activation and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes [J]. *J Intern Med*, 2004, 256(2):119-127
- [6] Ray A, Huisman MV, Tamsma JT, et al. The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular endpoints in type 2 diabetes mellitus [J]. *Eur J Intern Med*, 2009, 20:253-260
- [7] Hwang JS, Wu TL, Chou SC, et al. Development of multiple complications in type 2 diabetes is associated with the increase of multiple markers of chronic inflammation [J]. *J Clin Lab Anal*, 2008, 22(1):6-13
- [8] 李亚英, 安娜. 2 型糖尿病肾病患者血清超敏 C 反应

- 蛋白检测的意义[J]. 当代医学,2009,15(33):100-101
- [9] 肖园园,曾朝阳. 2 型糖尿病肾病患者血清脂联素、血管内皮生长因子水平与氧化应激的相关性[J]. 武汉大学学报,2012,33(2):228-234
- [10] Mashitani T, Hayashino Y, Okamura S, et al. Correlations between serum bilirubin levels and diabetic nephropathy progression among Japanese type 2 diabetes patients: A prospective cohort study [Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT5)] [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(1): 252-258
- [11] 陈 佳,刘 鹏. 血清胆红素水平与糖尿病微血管并发症关系研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(8):910-912
- [12] Lee HS, Song CY. Oxidized low-density lipoprotein and oxidative stress in the development of glomerulosclerosis [J]. *Am J Nephrol*, 2009, 29(1): 62-70
- [13] Targher G, Bosworth C, Kendrick J, et al. Relationship of serum bilirubin concentrations to kidney function and albuminuria in the United States adult population. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006 [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47(9): 1055-1062
- [14] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [J]. *Diabetes*, 2005, 54(6): 1615-1625
- [15] Jeong KH, Lee TW, Ihm CC, et al. Effects of sildenafil on oxidative and inflammatory injuries of the kidney in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Am J Nephrol*, 2009, 29(3): 274-282
- [16] Garay-Sevilla ME, Regalado JC, Malacara JM, et al. Advanced glycosylation end products in skin, serum, saliva and urine and its association with complications of patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28: 223-230
- [17] 刘九惠, 彭 丽. 血尿酸与糖尿病肾病相关性研究 [J]. 实用糖尿病杂志, 2013, 9(1): 28-29
- [18] Cai XL, Han XY, Ji LN. High-normal serum uric acid is associated with albuminuria and impaired glomerular filtration rate in Chinese type 2 diabetic patients [J]. *Chin Med J*, 2011, 124(22): 3629-3634
- [19] 陆粤就, 陆 森. 血清同型半胱氨酸与胱抑素 C 在 2 型糖尿病肾病患者中的变化意义分析 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(1): 44-45
- [收稿日期] 2015-07-29

(上接第 175 页)

- its functional implications [J]. *Biochem Cell Biol*, 2012, 90(4): 532-539
- [12] Ye WO, Gomez-Hurtado N, Vanhelden DF, et al. Dantrolene inhibition of RyR2 requires calmodulin [J]. *Biophysical Journal*, 2015, 108(2): 585
- [13] Kim MS, Yang YM, Son A. RANKL-mediated reactive oxygen species pathway that induces long lasting Ca^{2+} oscillations essential for osteoclastogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(10): 6913-6921
- [14] Takayanagi H, Kim S, Koga T, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts [J]. *Dev Cell*, 2002, 3(6): 889-901
- [15] 王宏利, 李 鹏, 刘 强, 等. 唑来膦酸对破骨细胞生成及 Syk 基因表达的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(16): 1667-1670
- [16] 林珏杉, 董 伟, 徐纯峰, 等. 唑来膦酸对破骨细胞黏附及整合素 $\alpha_v\beta_3$ 基因表达的影响 [J]. 华西口腔医学杂志, 2014, 32(6): 547-551
- [17] Liang Z, Xu F, Nald J M. The role of calmodulin in the regulation of osteoclastogenesis [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(10): 4536-4543
- [18] Lee CH, Choi SW, Kim JY, et al. Overexpression of inhibition-1 inhibits RANKL-induced activation of p38-Elk-1-SRE signaling axis blocking MKK6 activity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(4): 1028-1033
- [19] Winslow MM, Pan M, Starbuck M, et al. Calcineurin/NFAT signaling in osteoblasts regulates bone mass [J]. *Dev Cell*, 2006, 10(6): 771-782
- [收稿日期] 2015-07-23