

## 糖尿病肾脏病患者尿酸化功能研究

刘曦,曹微,李青,钱军,张波,袁杨刚,邢昌赢\*

南京医科大学第一附属医院肾内科,江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:探讨糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)患者尿酸化功能的变化情况。方法:选取2015年1月—2017年3月在南京医科大学第一附属医院经肾活检明确诊断的DKD患者42例。通过分析尿酸化功能比较DKD患者不同类型肾小管损伤患病率,不同病理分期患者肾小管损伤情况,并进一步探讨DKD患者空腹尿液pH值与临床参数的相关性。结果:DKD者常存在小管酸化功能障碍,其中最多见的是远端小管泌铵功能障碍,其次是远端小管泌氢功能障碍,最少见的是近端小管重吸收碳酸氢盐功能障碍。远端小管泌氢功能障碍患病率在不同病理分期间呈现出增高趋势( $P=0.007$ )。DKD患者重吸收碳酸氢盐功能障碍组甲状旁腺激素水平比无障碍组高( $P<0.05$ );有无远端小管泌氢功能障碍的患者在24 h尿蛋白、血红蛋白水平上存在差异( $P<0.05$ );有无远端小管泌铵功能障碍的患者在血红蛋白水平存在差异( $P<0.05$ )。空腹尿液pH值与24 h尿蛋白水平呈正相关,同时与血清白蛋白呈负相关。尤其当尿蛋白 $\geq 3.5$  g/d时,尿蛋白定量与尿液pH值呈线性相关。结论:DKD患者最常见的小管酸化功能障碍是远端小管的泌铵功能障碍。可滴定酸异常的DKD患者血红蛋白比正常组患者更低、尿蛋白更高。DKD患者空腹尿液pH值的增加可能与24 h尿蛋白增加有关。

**[关键词]** 糖尿病肾脏病;尿酸化功能;蛋白尿;肾小管

**[中图分类号]** R587.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)09-1240-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20180914

## Urinary acidification function analysis in patients with diabetic kidney disease

Liu Xi, Cao Wei, Li Qing, Qian Jun, Zhang Bo, Yuan Yanggang, Xing Changying\*

Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To explore the association of urine acidification function in patients with diabetic kidney disease (DKD). **Methods:** A total of 42 DKD patients diagnosed by renal biopsy presenting to the first affiliated hospital of NMU from January 2015 to March 2017 were recruited. The prevalence of different kinds of renal tubular injury was analyzed by acidification function. In addition, urine acidification function of different stages, the correlation of urine pH levels and clinical parameters were compared. **Results:** Patients with DKD often had dysfunction in acidification of the tubules, of which the most common was dysfunction of the distal tubules in the secretion of ammonium, followed by dysfunction of the distal tubules in the secretion of hydrogen, and the least common was the reabsorption of bicarbonate dysfunction in the proximal tubules. The prevalence of the distal tubules dysfunction in the secretion of ammonium showed an increasing trend in different pathological stages ( $P=0.007$ ). Patients with re-absorption of bicarbonate dysfunction in DKD patients had higher parathormone levels ( $P<0.05$ ). Differences in 24-hour urinary protein and hemoglobin levels between patients with and without distal tubules of hydrogenation dysfunction were observed ( $P<0.05$ ). The levels of hemoglobin were significantly different between patients with or without ammonium secretion dysfunction in the distal tubules ( $P<0.05$ ). Fasting urine pH was positively correlated with 24-h urinary protein level and negatively correlated with serum albumin. Especially when the urinary protein was higher than 3.5 g/d, there was a good linear correlation between urinary protein quantification and urine pH. **Conclusion:** The most common dysfunction of tubular acidification in patients with DKD was ammonium secretion in the distal tubules. Patients with titer acid anemia had lower hemoglobin levels and higher urinary protein levels than patients in the titer acid normal group. The increase of fasting urine pH in DKD patients may be related to 24-h urinary protein.

**[Key words]** diabetic kidney disease; urine acidification function; proteinuria; tubules

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(09): 1240-1246]

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81670628, 81300573)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: cyxing62@126.com

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是一个全球性疾病,也是终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)最常见的病因,接近50% ESRD患者的病因是DKD<sup>[1]</sup>。DKD以微血管病变为主要特征,同时伴有微量白蛋白尿增多(>300 mg/d),估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)以每年2~20 mL/min的速度逐渐下降,心血管病并发症也增加患者病死率<sup>[2]</sup>。

经典研究认为DKD是一种肾小球性疾病,但是近年来DKD肾小管损伤逐渐引起重视<sup>[3]</sup>,认为在DKD进程中,小管改变比尿蛋白出现更早,且DKD的预后主要取决于小管间质损伤,而不是肾小球硬化<sup>[4]</sup>。早期可出现小管氧化应激及凋亡,后期可出现小管间质纤维化<sup>[3]</sup>。肌酐、胱抑素C以及尿微量白蛋白常作为DKD进展的标志物,但易受饮食以及体型影响,且不能直接反映肾脏损伤程度<sup>[5]</sup>。近年来,一些原本作为急性肾损伤的标志物被用来预测DKD慢性进程,比如尿液中的肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, Kim-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、血管紧张素原、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、骨膜蛋白等,主要用于反映小管间质损伤,被认为能够更好反映DKD的疾病进程<sup>[6]</sup>,但是这些指标也只在部分研究中体现,并没有足够证据表明对DKD有预测价值。

肾小管性酸中毒(renal tubular acidosis, RTA)是肾小管间质疾病重要的临床表现之一,主要是因远端肾小管分泌氢离子和(或)近端碳酸氢盐重吸收障碍而导致慢性代谢性酸中毒,常伴低钾、钙磷代谢紊乱<sup>[7]</sup>。肾小管酸化功能是反映肾小管-间质损害灵敏而特异的指标。但是,有关DKD肾小管酸化功能的研究相对较少,其在DKD进程中如何变化尚缺乏研究。因此,本研究选取2015年1月—2017年3月在南京医科大学第一附属医院经肾活检明确诊断的DKD患者42例,研究DKD患者肾小管酸化功能障碍情况。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

入组标准:选取2015年1月—2017年3月在南京医科大学第一附属医院经肾活检明确诊断、年龄≥18岁的DKD患者42例。排除标准:急性肾损伤患者、30 d以内碱盐使用者,合并呼吸系统疾病和其他

肾小球疾病患者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 尿酸化功能测定

收集DKD患者空腹12 h以上尿液10 mL,2 h内至ZDJ-4B型自动电位滴定仪上检测尿液pH值、可滴定酸、碳酸氢盐以及铵根离子含量。各项指标检测结果与肾科实验室正常参考值进行比较。检验结果以尿液pH值在5.0~8.0为正常;碳酸氢盐≤30 mmol/L为正常;可滴定酸≥10 mmol/L为正常,铵根离子≥20 mmol/L为正常。

#### 1.2.2 DKD病理分期

依据HE染色、PAS染色、银染以及Masson等光学显微镜下的染色,再结合电镜结果,包含10个及以上肾小球行DKD病理分期诊断。诊断标准如下:Ⅰ期:光镜下无或有轻微病变,电镜示基底膜增厚(年龄≥9岁患者,基底膜增厚标准为男性基底膜厚度>430 nm,女性基底膜厚度>395 nm);Ⅱa期:出现轻微的系膜扩张(>25%所见系膜区);Ⅱb期:严重的系膜扩张(>25%所见系膜区);Ⅲ期:出现K-W结节;Ⅳ期:严重的肾小球硬化(>50%肾小球硬化)。

### 1.3 统计学方法

应用SPSS 20.0统计软件进行统计学分析。计量资料进行正态性检验,符合正态分布资料的数据,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析(one way ANOVA);非正态分布计量资料采用四分位间距表示,采用非参数检验。计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验,不满足使用条件时采用确切概率法。使用Pearson相关分析尿液pH值与尿蛋白的相关性。对不同病理分期尿酸化功能障碍患病率趋势采用 $\chi^2$ 趋势检验。所有检验均以双侧 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本资料

DKD患者42例,其中男29例,女13例,平均年龄为(52.98 ± 13.42)岁。所有患者24 h尿蛋白平均水平为(4.69 ± 3.98)g/d,出现肾病综合征患者为14例,占总人数的33.3%。血红蛋白平均水平为(109.81 ± 23.32)g/L,尿素氮为(9.72 ± 5.70)mmol/L,血肌酐水平为(137.72 ± 78.92)μmol/L,胱抑素C为(2.11 ± 1.06)mg/L。血糖、糖化血红蛋白、尿酸、甲状旁腺激素(parathormone, PTH)、总胆固醇、甘油三酯、25羟维生素D水平见表1。

表1 42例DKD患者基本临床资料

**Table 1 Clinical characteristics of 42 DKD patients**

临床参数	数值
男[n(%)]	29(69.05)
年龄(岁)	52.98 ± 13.42
病程(年)	11.71 ± 6.58
eGFR[mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	60.81 ± 29.23
24 h尿蛋白(g/d)	4.69 ± 3.98
血红蛋白(g/L)	109.81 ± 23.32
糖化血红蛋白(%)	7.91 ± 1.95
血清葡萄糖(mmol/L)	9.11 ± 6.86
血肌酐(μmol/L)	137.72 ± 78.92
尿素氮(mmol/L)	9.72 ± 5.70
血尿酸(μmol/L)	383.83 ± 100.11
血清总蛋白(g/L)	58.23 ± 8.73
血清白蛋白(g/L)	31.36 ± 6.42
总胆固醇(mmol/L)	2.02 ± 1.95
甘油三酯(mmol/L)	5.61 ± 1.83
胱抑素C(mg/L)	2.11 ± 1.06
PTH(pg/mL)	60.91 ± 59.23
25羟维生素D(nmol/L)	27.21 ± 20.41
肾病综合征[n(%)]	14(33.3)

将42例依据病理诊断结果分为Ⅱa期、Ⅱb期、Ⅲ期、Ⅳ期。其中Ⅱa期8例、Ⅱb期8例、Ⅲ期20例、Ⅳ期6例(表2)。24 h尿蛋白、eGFR、血肌酐、尿素氮、胱抑素C、血红蛋白、血清总蛋白、血清白蛋白水平在不同病理分期间存在统计学差异( $P < 0.05$ )。

2.2 不同类型肾小管损伤有差异

分析尿酸化功能异常判断DKD患者近端、远端小管受累情况。42例中,近端小管受累患者3例,比例为7.14%,表现为碳酸氢盐重吸收减少,尿液中碳酸氢盐含量增高( $\geq 30$  mmol/L);远端小管受累患者中出现泌氢障碍(尿液中可滴定酸 $\leq 10$  mmol/L)17例,比例为40.48%;出现泌铵障碍(尿液中铵根离子 $\leq 20$  mmol/L)24例,占总人数的57.14%。DKD患者不同类型肾小管损伤有差异( $P < 0.001$ )。

2.3 不同病理分期患者的远端小管泌氢障碍有差异

不同病理分期的尿酸化功能障碍患病率如表3所示,行趋势卡方检验结果提示,碳酸氢盐重吸收功能障碍患病率以及泌铵功能障碍患病率在4组病理分期间无明显变化趋势,但可滴定酸异常的患病率在4组病理分期间呈现增高趋势( $P=0.007$ )。

表2 不同病理分期DKD患者的临床资料

**Table 2 Clinical characteristics of DKD patients in different pathological stages**

临床参数	Ⅱa型(n=8)	Ⅱb型(n=8)	Ⅲ型(n=20)	Ⅳ型(n=6)	P值
男[n(%)]	6(75)	5(62.5)	14(70)	4(66.7)	0.957
年龄(岁)	58.50 ± 8.18	48.38 ± 12.35	54.95 ± 14.42	45.17 ± 14.39	0.191
eGFR[mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	84.80 ± 20.39	69.55 ± 33.69	57.59 ± 24.17	27.90 ± 15.15	0.001
24 h尿蛋白(g/d)	1.08(0.31, 2.20)	3.46(1.58, 8.035)	4.35(2.4, 8.51)	6.66(3.24, 9.04)	0.006
血红蛋白(g/L)	126.88 ± 17.5	115.38 ± 26.80	105.65 ± 22.68	93.50 ± 12.94	0.033
糖化血红蛋白(%) <sup>a</sup>	7.05(6.53, 9.03)	8.10(6.60, 9.30)	7.60(6.08, 9.65)	6.20(5.95, 9.95)	0.843
血清葡萄糖(mmol/L) <sup>a</sup>	6.06(5.12, 7.59)	7.00(6.48, 8.43)	8.63(6.09, 10.62)	6.78(4.79, 26.97)	0.454
血肌酐(μmol/L) <sup>a</sup>	88.00(68.05, 95.33)	105.10(67.70, 194.70)	120.10(97.40, 167.15)	200.80(173.50, 411.05)	0.001
尿素氮(mmol/L) <sup>a</sup>	6.14(5.11, 8.55)	8.08(6.68, 10.30)	7.90(5.25, 10.76)	18.21(13.28, 27.82)	0.004
血尿酸(μmol/L)	333.56 ± 59.93	413.61 ± 115.53	378.08+101.64	430.28 ± 105.02	0.260
血清总蛋白(g/L)	66.41 ± 7.4	55.71 ± 11.14	56.50 ± 7.01	56.47 ± 7.43	0.027
血清白蛋白(g/L)	36.98 ± 3.69	29.60 ± 7.96	29.77 ± 5.25	31.57 ± 7.77	0.040
总胆固醇(mmol/L) <sup>a</sup>	1.47(0.97, 1.74)	1.26(0.84, 1.97)	1.62(1.23, 2.17)	1.50(0.89, 4.06)	0.314
甘油三酯(mmol/L) <sup>a</sup>	4.25(3.84, 5.03)	5.31(4.74, 8.61)	5.30(4.28, 5.80)	5.57(4.70, 8.19)	0.093
胱抑素C(mg/L) <sup>a</sup>	1.52(1.27, 1.78)	1.07(0.76, 1.96)	1.98(1.36, 2.86)	3.26(2.07, 3.42)	0.023
PTH(pg/mL) <sup>a</sup>	28.20(19.43, 50.53)	50.80(28.80, 111.20)	35.20(28.60, 47.40)	74.50(24.25, 253.50)	0.077
25羟维生素D(nmol/L) <sup>a</sup>	46.69(24.21, 60.30)	12.99(7.50, 39.98)	23.44(11.97, 27.75)	23.07(11.39, 34.59)	0.026
尿液pH值	5.67 ± 0.59	5.87 ± 0.45	6.08 ± 0.65	5.92 ± 0.59	0.429
碳酸氢盐(mmol/L) <sup>a</sup>	24.00(23.25, 25.00)	25.00(24.00, 26.00)	25.00(23.50, 26.00)	26.00(24.50, 30.00)	0.312
可滴定酸(mmol/L)	21.50 ± 12.68	15.25 ± 6.48	13.20 ± 10.16	9.00 ± 5.10	0.103
尿液NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> (mmol/L) <sup>a</sup>	21.50(14.50, 32.25)	19.00(14.00, 27.00)	19.00(14.50, 27.50)	13.00(8.00, 15.00)	0.235

a:数据表示方式为M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)。

2.4 不同临床分期患者的远端小管泌氢障碍有差异  
将42例根据24 h蛋白尿是否大于500 mg分为临床1~3期(24 h尿蛋白<500 mg/d)以及临床4~5期(24 h尿蛋白≥500 mg/d)两组,比较两组患者尿酸化功能障碍情况。两组患者的可滴定酸水平存在

统计学差异( $P < 0.05$ ),而尿液pH值、碳酸氢盐水平和铵根离子水平无明显差异(表4)。

2.5 有无尿酸化功能障碍患者临床指标间的差异  
比较近端小管受损(尿碳酸氢盐≥30 mmol/L)和未受损(尿碳酸氢盐<30 mmol/L)的患者,两者在

表3 不同病理分期DKD患者肾小管酸化功能障碍患病率

Table 3 The prevalence of urinary acidification dysfunction in DKD patients of different pathological stages

临床参数	II a型(n=8)	II b型(n=8)	III型(n=20)	IV型(n=6)	P值
碳酸氢盐异常	0(0)	0(0)	2(10.00)	1(16.70)	0.156
可滴定酸异常	1(12.50)	2(25.00)	9(45.00)	5(83.30)	0.007
铵根离子异常	3(37.50)	5(62.50)	13(65.00)	5(83.30)	0.091
近端+远端异常	0(0)	0(0)	2(10.00)	1(16.70)	0.156

表4 不同临床分期患者尿酸化功能情况

Table 4 Urinary acidification function of patients in different clinical stages

临床参数	临床1~3期(n=5)	临床4~5期(n=37)	P值
尿液pH值	6.00 ± 0.61	5.93 ± 0.60	0.791
碳酸氢盐(mmol/L) <sup>a</sup>	24.0(23.0, 25.0)	25.0(24.0, 26.0)	0.251
可滴定酸(mmol/L)	22.8 ± 15.66	13.46 ± 8.75	0.049
尿液NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> (mmol/L) <sup>a</sup>	22.0(16.5, 38.0)	16.0(14.0, 24.5)	0.284

a: 数据表示方式为M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)。

性别、年龄、尿蛋白、肾功能、血糖水平、血脂水平以及25羟维生素D水平上都没有明显差异,但是两组患者PTH水平存在统计学差异( $P < 0.05$ ,表5)。比较远端小管受损(可滴定酸≤10 mmol/L)和未受损(可滴定酸>10 mmol/L)的患者可以发现,远端小管受损患者24 h尿蛋白为7.32(3.24, 11.40)g/d,而未受损患者尿蛋白水平为1.90(1.21, 3.47)g/L,二者差异有统计学意义( $P=0.001$ ),同时二者血红蛋白水平差异有统计学意义( $P=0.001$ ),余指标差异无统计学

表5 有无近端小管重吸收碳酸氢盐障碍的两组患者临床指标

Table 5 Clinical characteristics of DKD patients with or without dysfunction of bicarbonate reabsorption

临床参数	近端小管未受损(n=39)	近端小管受损(n=3)	P值
男[n(%)]	26(66.67)	3(100.00)	0.540
年龄(岁)	54.18 ± 12.68	37.33 ± 15.53	0.196
eGFR[mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	61.73 ± 29.93	48.91 ± 16.03	0.471
24 h尿蛋白(g/d) <sup>a</sup>	2.89(1.81, 7.17)	2.88(2.40, 3.35)	0.494
血红蛋白(g/L)	110.44 ± 23.96	101.67 ± 11.59	0.537
糖化血红蛋白(%) <sup>a</sup>	7.10(6.60, 8.40)	8.15(6.90, 9.40)	0.510
血清葡萄糖(mmol/L) <sup>a</sup>	6.78(5.47, 9.87)	24.24(5.73, 42.74)	0.714
血肌酐(μmol/L) <sup>a</sup>	125.50(99.60, 176.10)	144.90(118.00, 171.80)	0.231
尿素氮(mmol/L) <sup>a</sup>	9.20(6.78, 11.70)	8.04(5.37, 10.70)	0.494
血尿酸(μmol/L)	380.63 ± 97.43	425.37 ± 149.40	0.463
血清总蛋白(g/L)	58.33 ± 8.48	57.03 ± 13.91	0.808
血清白蛋白(g/L)	31.47 ± 6.11	30.00 ± 11.61	0.708
总胆固醇(mmol/L) <sup>a</sup>	1.62(1.05, 2.03)	1.35(1.33, 1.37)	0.608
甘油三酯(mmol/L) <sup>a</sup>	5.16(4.39, 5.80)	4.98(4.08, 5.87)	0.608
胱抑素C(mg/L) <sup>a</sup>	1.85(1.41, 2.84)	1.64(1.31, 1.96)	0.532
PTH(pg/mL) <sup>a</sup>	37.80(29.05, 71.50)	20.60(16.90, 24.30)	0.030
25羟维生素D(nmol/L) <sup>a</sup>	22.83(12.39, 39.07)	27.59(23.44, 31.73)	0.576

a: 数据表示方式为M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)。



意义(表6)。泌铵功能异常(铵根离子 $\leq 20$  mmol/L)组和泌铵功能正常(铵根离子 $> 20$  mmol/L)组的患者,其血红蛋白水平有差异( $P=0.002$ ),余指标无明显差异(表7)。

2.6 尿液pH值与临床指标的相关性

DKD患者的空腹尿液pH值与24 h尿蛋白( $r=0.421, P=0.006$ ,图1A)、糖化血红蛋白( $r=0.318, P=0.048$ ,图1B)呈正相关,同时与血清白蛋白呈负相

表6 有无远端小管泌氢功能障碍的两组患者临床指标

Table 6 Clinical characteristics of DKD patients with or without dysfunction of acid excretion

临床参数	远端小管未受损( $n=25$ )	远端小管受损( $n=17$ )	P值
男[n(%)]	19(76.00)	10(58.82)	0.314
年龄(岁)	54.28 ± 12.44	51.06 ± 14.91	0.452
eGFR[mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	65.98 ± 27.85	53.21 ± 30.36	0.167
24 h尿蛋白(g/d) <sup>a</sup>	1.90(1.21, 3.47)	7.32(3.24, 11.40)	0.001
血红蛋白(g/L)	118.88 ± 22.53	96.47 ± 17.75	0.001
糖化血红蛋白(%) <sup>a</sup>	7.00(6.50, 8.25)	7.50(6.40, 9.95)	0.874
血清葡萄糖(mmol/L) <sup>a</sup>	6.48(5.31, 8.90)	8.63(6.22, 10.98)	0.420
血肌酐( $\mu$ mol/L) <sup>a</sup>	120.10(94.45, 162.75)	133.80(104.05, 209.40)	0.170
尿素氮(mmol/L) <sup>a</sup>	9.40(7.34, 11.64)	8.57(5.99, 17.03)	0.564
血尿酸( $\mu$ mol/L)	381.73 ± 87.33	386.91 ± 119.27	0.872
血清总蛋白(g/L)	59.62 ± 8.65	56.20 ± 8.70	0.218
血清白蛋白(g/L)	32.72 ± 6.20	29.37 ± 6.40	0.098
总胆固醇(mmol/L) <sup>a</sup>	1.29(0.86, 1.90)	1.61(1.29, 2.15)	1.000
甘油三酯(mmol/L) <sup>a</sup>	5.15(4.25, 7.33)	5.17(4.44, 5.93)	0.888
胱抑素C(mg/L) <sup>a</sup>	1.47(1.17, 2.30)	2.10(1.56, 3.39)	0.206
PTH(pg/mL) <sup>a</sup>	34.70(26.85, 53.30)	42.90(26.80, 74.50)	0.364
25羟维生素D(nmol/L) <sup>a</sup>	19.31(14.02, 32.65)	19.56(8.51, 29.65)	0.170

a:数据表示方式为M( $P_{25}, P_{75}$ )。

表7 有无远端小管泌铵功能障碍的两组患者临床指标

Table 7 Clinical characteristics of DKD patients with or without dysfunction of ammonium excretion

临床参数	泌铵功能正常组( $n=16$ )	泌铵功能异常组( $n=26$ )	P值
男[n(%)]	10(62.50)	19(73.08)	0.510
年龄(岁)	54.81 ± 12.22	51.85 ± 14.22	0.493
eGFR[mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	68.37 ± 27.33	56.16 ± 29.90	0.192
24 h尿蛋白(g/d) <sup>a</sup>	2.30(1.81, 5.38)	3.71(2.03, 7.68)	0.277
血红蛋白(g/L)	123.50 ± 21.28	101.38 ± 20.66	0.002
糖化血红蛋白(%) <sup>a</sup>	8.10(7.35, 9.65)	7.10(6.25, 9.08)	0.161
血清葡萄糖(mmol/L) <sup>a</sup>	7.92(6.07, 14.79)	6.73(5.57, 10.33)	0.595
血肌酐( $\mu$ mol/L) <sup>a</sup>	120.10(81.95, 131.35)	139.05(100.98, 200.28)	0.108
尿素氮(mmol/L) <sup>a</sup>	9.20(7.25, 10.74)	10.05(6.65, 15.09)	0.254
血尿酸( $\mu$ mol/L)	359.46 ± 97.59	398.82 ± 100.54	0.220
血清总蛋白(g/L)	59.88 ± 9.47	57.22 ± 8.27	0.346
血清白蛋白(g/L)	32.05 ± 6.25	30.94 ± 6.62	0.594
总胆固醇(mmol/L) <sup>a</sup>	1.74(0.86, 2.92)	1.47(0.97, 1.95)	0.551
甘油三酯(mmol/L) <sup>a</sup>	6.77(5.03, 8.98)	5.06(4.18, 5.62)	0.271
胱抑素C(mg/L) <sup>a</sup>	1.27(1.05, 1.98)	1.97(1.42, 2.87)	0.341
PTH(pg/mL) <sup>a</sup>	23.70(18.5, 29.05)	44.10(30.85, 73.95)	0.246
25羟维生素D(nmol/L) <sup>a</sup>	19.31(11.28, 25.49)	21.08(11.84, 36.02)	0.439

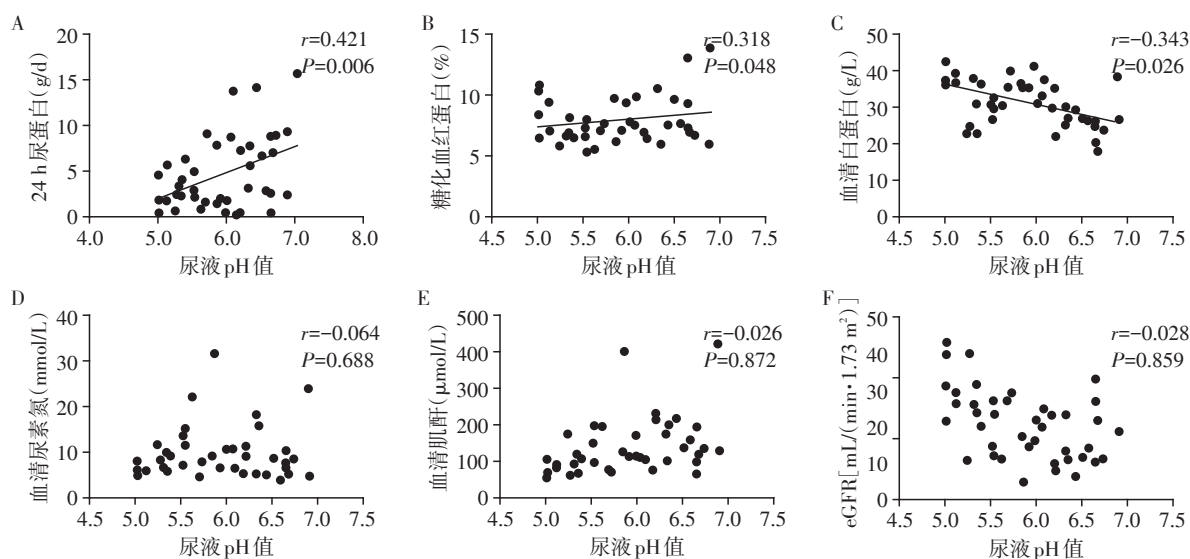
a:数据表示方式为M( $P_{25}, P_{75}$ )。

关( $r=-0.343, P=0.026$ ,图1C),但与血肌酐、尿素氮无明显相关性(图1D~F)。进一步将入组患者分为2组,大量蛋白尿组(24 h尿蛋白 $\geq 3.5$  g/d)和低蛋白尿组(24 h尿蛋白 $< 3.5$  g/d),当尿蛋白 $< 3.5$  g/d时,患者尿液pH值与尿蛋白无明显相关性,但是当尿蛋

白 $\geq 3.5$  g/d时,尿液pH值与尿蛋白呈线性相关( $r=0.591, P=0.008$ ,图2)。

### 3 讨论

本研究结果显示DKD患者常存在小管酸化功



尿pH值与24 h尿蛋白水平(A)、糖化血红蛋白值(B)呈正相关,与血清白蛋白(C)呈负相关。与主要的肾功能指标,如尿素氮(D)、血清肌酐(E)以及eGFR(F)没有相关性。

图1 DKD患者空腹尿液pH值与临床指标的相关性

Figure 1 Correlation between fasting urinary pH and clinical indexes in DKD patients

能障碍,而肾小管酸化功能障碍常累及多个系统和器官,临床表现复杂多变,易发生骨软化症、尿结石、慢性肾功能不全等各种并发症,致残率高<sup>[8]</sup>。目前为止,DKD的治疗主要还是降低血糖和控制血压<sup>[9]</sup>,本研究结果提示在DKD的治疗中不能忽视肾小管酸化功能障碍。随着DKD的进展,肾小球硬化比例增高,同时肾小管间质纤维化逐渐增加<sup>[10]</sup>。本研究结果也提示,在DKD不同病理分期中,远端小管的泌氢功能障碍患病率呈现增高趋势。

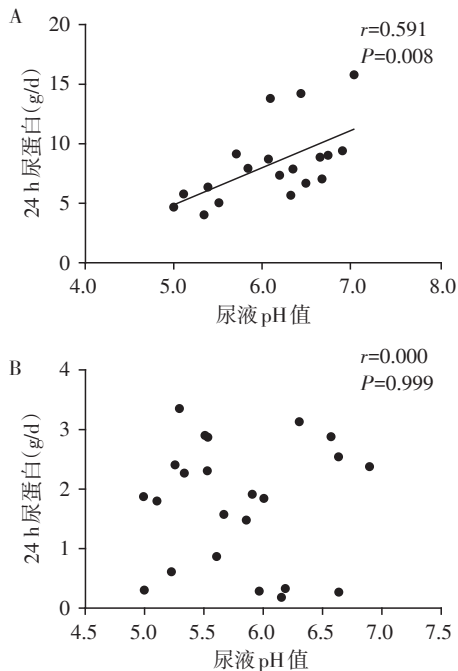
肾小管损伤在急性和慢性肾损伤中都有重要地位<sup>[11]</sup>。近端小管是重吸收葡萄糖、氨基酸以及一些电解质的主要部分。曾有研究证实在DKD早期即可出现近端小管肥大和增生<sup>[5]</sup>。本研究结果显示DKD患者出现碳酸氢盐重吸收障碍较少见,可能因为虽然形态学上改变较大,但是功能上相对完好,而远端小管的泌氢和泌铵障碍在DKD初期即可出现,表明DKD患者远端小管更易受损。

有学者曾研究95例原发性远端肾小管酸中毒的患者,发现原发性远端肾小管酸中毒可合并近端肾小管损伤<sup>[7]</sup>。本组中,3例出现近端小管重吸收碳

酸氢盐障碍,且这3例都同时伴有远端肾小管功能障碍,表明DKD患者很少单独出现近端小管功能障碍,因此当DKD患者出现近端小管功能障碍时应考虑远端小管功能障碍。比较有无近端小管功能障碍的两组患者,发现近端小管功能障碍患者的PTH稍低于近端小管功能正常患者( $P < 0.05$ ),但仍正常水平,无特殊临床意义。

铵根离子以及可滴定酸水平均代表远端肾小管酸化功能。本研究结果显示当远端小管出现排酸能力障碍时,其血红蛋白水平较无障碍DKD患者水平更低,24 h尿蛋白水平更高。曾有研究发现,不完全性远端肾小管酸中毒有铵根离子排泄障碍时,常与肾钙质沉着症有关,而肾钙质沉着症常导致肾脏功能恶化<sup>[12]</sup>。因此在DKD患者中,远端肾小管酸化功能障碍患者尿蛋白水平更高、血红蛋白水平更低是否与肾脏钙质沉着有关,还有待进一步证明。

当肾小管酸中毒时,排酸能力或者重吸收碳酸氢盐能力减退,可导致尿液中酸性物质减少或碱性物质增加,进而引起尿液pH值上升。本研究结果显示,空腹尿液pH值与血清白蛋白呈负相关,同时与



A: 24 h 尿蛋白  $\geq 3.5$  g/d 的患者中, 尿液 pH 值与 24 h 尿蛋白呈正相关; B: 24 h 尿蛋白  $< 3.5$  g/d 的患者中, 尿液 pH 值与 24 h 尿蛋白无明显相关。

图2 空腹尿液 pH 值与 24 h 尿蛋白相关性

Figure 2 Correlation between fasting urinary pH and 24 h urinary protein

24 h 尿蛋白呈正相关。尤其当 24 h 尿蛋白  $\geq 3.5$  g/d 时, 尿蛋白定量与尿液 pH 值呈线性相关, 尿蛋白定量越高, 尿液 pH 值越大, 可能因为在 DKD 进程中, 肾小管损伤逐渐加重, 其酸化功能逐渐减弱, 所以尿液 pH 值能够与 24 h 尿蛋白呈现良好的线性相关性。同时, 有文献报道尿蛋白增加会加重肾小管负担, 加重肾小管损害<sup>[13]</sup>。

胱抑素 C 是分子量为 13 kDa 的小分子蛋白质, 由有核细胞产生, 可从肾小球滤过进一步被肾小管重吸收, 因此尿液中胱抑素 C 水平是反映小管损伤的重要标志物。文献证实, 在 DKD 进程中, 尿中胱抑素 C 可较好地预测 DKD 的进程<sup>[14]</sup>, 但是本研究结果显示有无尿酸化功能障碍, 其胱抑素 C 水平无明显差异, 尿素氮、肌酐水平也无明显差异, 可能与样本量较少有关。

尿酸化功能检测简单、易行, 在临床工作中常用于诊断肾小管酸中毒。本研究结果提示尿酸化功能障碍在 DKD 中常见, 可滴定酸异常的患病率在不同病理分期间呈现增高趋势, 尿酸化功能障碍的 DKD 患者 24 h 尿蛋白量更高而血红蛋白水平更低, 且空腹尿液 pH 值与 24 h 尿蛋白水平呈正相关, 提示在 DKD 治疗中不能忽视尿酸化功能障碍

的治疗。

#### [参考文献]

- [1] Yang C, Huang Z, Sun K, et al. Comparing the economic burden of type 2 diabetes mellitus patients with and without medical insurance: a cross-sectional study in China [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24(5):3098-3102
- [2] Maqbool M, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KAM. Cardiovascular disease and diabetic kidney disease [J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(3):217-232
- [3] Han Y, Xu X, Tang C, et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: The role of the mitochondrial ros-txnip-nlrp3 biological axis [J]. *Redox Biol*, 2018, 16(6):32-46
- [4] Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2005, 12(2):177-186
- [5] Colhoun HM, Marcovecchio ML. Biomarkers of diabetic kidney disease [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(5):996-1011
- [6] Satirapoj B. Tubulointerstitial biomarkers for diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018:2852398
- [7] Zhang C, Ren H, Shen P, et al. Clinical evaluation of Chinese patients with primary distal renal tubular acidosis [J]. *Intern Med*, 2015, 54(7):725-730
- [8] Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(8):2160-2170
- [9] Rossing P, Persson F, Frimodt-Møller M. Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: Recent advances and perspectives [J]. *Nephrol Ther*, 2018, 14(Suppl 1):S31-S37
- [10] Hills C, Price GW, Wall MJ, et al. Transforming growth factor beta 1 drives a switch in connexin mediated cell-to-cell communication in tubular cells of the diabetic kidney [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(6):2369-2388
- [11] Lee H, Fujimoto M, Ohkawara T, et al. Leucine rich  $\alpha$ -2 glycoprotein is a potential urinary biomarker for renal tubular injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(4):1045-1051
- [12] Trepiccione F, Prosperi F, de la Motte LR, et al. New findings on the pathogenesis of distal renal tubular acidosis [J]. *Kidney Dis(Basel)*, 2017, 3(3):98-105
- [13] Wong DWL, Yiu WH, Chan KW, et al. Activated renal tubular Wnt/ $\beta$ -catenin signaling triggers renal inflammation during overload proteinuria [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(6):1367-1383
- [14] Kim SS, Song SH, Kim IJ, et al. Urinary cystatin C and tubular proteinuria predict progression of diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(3):656-661

[收稿日期] 2018-04-04