

2型糖尿病患者血清 chemerin、non-HDL-C/HDL-C 与微量白蛋白尿的相关性

黄文森^{1,2}, 孙志纯², 洪真真², 邓少雄¹, 吴晴翼¹, 张 翼^{2*}

¹泉州医学高等专科学校内科学教研室, 福建 泉州 362000; ²福建医科大学附属泉州第一医院内分泌科, 福建 泉州 362000

[摘要] 目的:探讨2型糖尿病患者血清趋化素(chemerin)、非高密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇比值(non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio, non-HDL-C/HDL-C)与微量白蛋白尿的相关性。方法:选择2型糖尿病患者共254例,按照尿白蛋白/肌酐比率(urinary albumin to creatinine ratio, UACR)分为正常白蛋白尿组(UACR < 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 129例)和微量白蛋白尿组(UACR 30 ~ < 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 125例)。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 chemerin 水平,同时记录糖尿病病程、身高、体重、腰围等临床一般资料,测定血脂、空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白等生化指标。结果:微量白蛋白尿组的病程、腰围、血清 chemerin、non-HDL-C、non-HDL-C/HDL-C、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数均高于正常白蛋白尿组,差异均有统计学意义($P < 0.05$); Pearson 相关分析显示 UACR 与病程、腰围、血清 chemerin、non-HDL-C、non-HDL-C/HDL-C、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数均呈正相关($P < 0.05$);以微量白蛋白尿为因变量的二分类非条件 Logistic 回归分析结果显示血清 chemerin、non-HDL-C/HDL-C 作为独立影响因素影响2型糖尿病患者微量白蛋白尿的发生。结论:2型糖尿病患者血清 chemerin、non-HDL-C/HDL-C 与 UACR 呈正相关,且均为发生微量白蛋白尿的独立危险因素,两者可作为预测早期糖尿病肾病的重要参考指标。

[关键词] 2型糖尿病;趋化素;非高密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇;微量白蛋白尿

[中图分类号] R587.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)09-1259-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20180917

Correlation of serum chemerin and non-HDL-C/HDL-C ratio with microalbuminuria for patients with type 2 diabetes

Huang Wensen^{1,2}, Sun Zhichun², Hong Zhenzhen², Deng Shaoxiong¹, Wu Qingyi¹, Zhang Yi^{2*}

¹Department of Internal Medicine, Quanzhou Medical College, Quanzhou 362000; ²Department of Endocrinology, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China

[Abstract] **Objective:** To explore the correlation of serum chemerin and the ratio of non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) to high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) with microalbuminuria for patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods:** According to urinary albumin to creatinine ratio (UACR), 254 T2DM patients were divided into the normal albuminuria group (the NAU group, UACR < 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 129 cases) and the microalbuminuria group (the MAU group, 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$ < UACR < 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 125 cases). The level of serum chemerin was tested with the method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Moreover, the general clinical data were collected including the duration of diabetes, height, weight and waist circumference, and some biochemical indicators were detected, including blood lipids, fasting blood glucose, fasting insulin, glycosylated hemoglobin (HbA1c). **Results:** The indexes of duration of diabetes, waist circumference, serum chemerin, non-HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, HbA1c and insulin resistance index in the MAU group were significantly higher than those in the NAU group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis revealed that UACR positively correlated with duration of diabetes, waist circumference, serum chemerin, non-HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, HbA1c and insulin resistance index ($P < 0.05$). Based on the logistic regression analysis, the results showed that the level of serum chemerin and the ratio of non-HDL-C to HDL-C affected the microalbuminuria of T2DM patients as independent risk factors. **Conclusion:** The level of serum chemerin and the ratio of non-HDL-C to HDL-C positively correlated with UACR, which were independent risk factors that

[基金项目] 福建省中青年教育科研项目科技 A 类(JA13396)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhayisn@163.com

triggered microalbuminuria of T2DM patients. They could be regarded as important indicators of diabetic nephropathy in primary stage.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; chemerin; non-HDL-C/HDL-C; microalbuminuria

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(09): 1259-1263]

糖尿病肾病以肾小球毛细血管基底膜增厚和肾小球系膜区增宽为主要病理表现,在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的主要死亡原因中仅次于心脑血管疾病,也已经超过了肾小球肾炎成为我国导致终末期肾脏疾病的最主要原因^[1]。早期糖尿病肾病以持续微量白蛋白尿的出现为特征,目前推荐使用尿白蛋白/肌酐比率(urinary albumin to creatinine ratio, UACR)来筛查和诊断。趋化素(chemerin)是一种新近发现的脂肪因子,与非酒精性脂肪肝病、肥胖症、糖尿病、多囊卵巢综合征等代谢性疾病密切相关^[2-4]。Eliasson等^[5]对46 786例T2DM患者进行平均长达5.8年的随诊研究结果显示,非高密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇比值(non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio, non-HDL-C/HDL-C)预测糖尿病心血管疾病风险性的能力优于低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和非高密度脂蛋白胆固醇(non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)。而目前国内外对于T2DM患者血清chemerin水平及non-HDL-C/HDL-C与微量白蛋白尿的相关性研究尚少。本研究旨在探讨T2DM患者血清chemerin水平及non-HDL-C/HDL-C与微量白蛋白尿的关系,以进一步揭示两者在早期糖尿病肾病发病中的作用和意义。

1 对象和方法

1.1 对象

筛选2015年10月—2016年8月在福建医科大学附属泉州第一医院(泉州医学高等专科学校教学医院)内分泌科住院且符合1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病专家委员会制定的糖尿病诊断和分型标准^[6]的254例T2DM患者,其中男151例,女103例。排除标准:①处于妊娠、分娩及哺乳期的女性糖尿病患者;②糖尿病酮症酸中毒、乳酸性酸中毒及合并严重感染等糖尿病急性并发症;③大量白蛋白尿(UACR>300 $\mu\text{g}/\text{mg}$)的糖尿病肾病患者;④严重脑、心、肝、肾功能损害或近6个月内有手术、创伤史;⑤严重的自身免疫性疾病、全身性疾病及恶性肿瘤;⑥各种其他肾脏疾病及甲状腺功能异常等其

他常见的内分泌疾病;⑦高血压病2级或3级的患者;⑧近1个月口服调脂药、血管紧张素II受体拮抗剂类或血管紧张素转化酶抑制剂类降压药。254例T2DM患者按照UACR分为正常白蛋白尿组(NAU组, UACR < 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$)和微量白蛋白尿组(MAU组, UACR 30~<300 $\mu\text{g}/\text{mg}$)。NAU组129例,平均年龄(54.96 \pm 11.63)岁,男78例,女51例;MAU组125例,平均年龄(55.49 \pm 12.62)岁,男73例,女52例;两组间年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料的采集

包括年龄、性别、糖尿病病程。由专门的内分泌科护士于清晨6:00~7:00用标准汞柱式血压计测量患者右上肢肱动脉血压,测量前30 min患者排空膀胱、禁烟、禁咖啡,安静环境休息15 min,取柯氏音第1期的汞柱值为收缩压(systolic blood pressure, SBP),取柯氏音第5期的汞柱值为舒张压(diastolic blood pressure, DBP),间隔5 min后再测量1次,取其平均值作为血压测量结果。患者脱鞋免冠、着单衣单裤测量身高(height, H)和体重(weight, W),计算体重指数(body mass index, BMI)=体重(kg)/身高²(m²);患者站立位,双足分开25~30 cm,体重均匀分配,在正常呼气末测量髂前上棘与第12肋下缘连线中点的围长为腰围(waist circumference, WC);体重读数精确到0.1 kg,身高、腰围读数精确到1 mm。

1.2.2 UACR的测定

患者均留取2次非同日10 mL晨尿用于测定尿白蛋白和尿肌酐(creatinine, CRE)的浓度,计算出2次晨尿UACR并取其平均值,采用免疫散射比浊法测定尿白蛋白,采用肌氨酸氧化酶法测定尿CRE。

1.2.3 生化指标的检测

禁食10~12 h于第2天清晨空腹抽取患者肘正中静脉血,采用高压液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA1c);采用化学发光法测定空腹胰岛素(fasting insulin, FINS);采用美国Beckman全自动生化分析仪测定空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、血尿素氮(urea nitrogen, BUN)、血CRE、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol

ratio, HDL-C)、LDL-C;按照弗洛斯特(Frost)公式计算 non-HDL-C 含量,即 $\text{non-HDL-C} = \text{TC} - (\text{HDL-C})$;计算 non-HDL-C/HDL-C 比值;胰岛素抵抗稳态模型指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) = $\text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$ 。

1.2.4 血清 chemerin 的检测

所有患者均于第2天清晨空腹抽取肘正中静脉 5 mL 收集于血清分离管中,采血前应避免剧烈活动及应激等,血标本室温放置 2 h,然后 1 000 g 离心 20 min,取其上清置于 -80 °C 冰箱,用于检测 chemerin。以美国 Cloud-Clone 公司生产的 chemerin 检测试剂盒[批内变异系数(coefficient of variation, CV) < 10%,批间 CV < 12%],运用双抗体夹心酶联免疫吸附试验定量测定血清标本中的 chemerin 水平。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS19.0 软件进行分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两样本 *t* 检验;计数资料用率或构成比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。相关性判断采用 Pearson 相关分析;影响因素分析采用二分类非条件 Logistic 回归分析;检验水准为 0.05。

2 结果

2.1 NAU 组与 MAU 组的一般资料和生化指标比较
与 NAU 组相比,MAU 组的糖尿病病程、BMI、WC、HbA1c、HOMA-IR、TG、LDL-C、non-HDL-C、non-HDL-C/HDL-C 及血清 chemerin 水平均较高,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

2.2 UACR 与各临床生化指标的相关性

经 Pearson 相关分析示 UACR 与糖尿病病程($r = 0.323$)、BMI($r = 0.290$)、WC($r = 0.341$)、TG($r = 0.330$)、HbA1c($r = 0.329$)、non-HDL-C($r = 0.371$)、LDL-C($r = 0.223$)、non-HDL-C/HDL-C($r = 0.454$)、HOMA-IR($r = 0.335$)、chemerin($r = 0.463$)均呈正相关($P < 0.05$)。

2.3 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生微量白蛋白尿的影响因素

以是否发生微量白蛋白尿为因变量的二分类非条件 Logistic 回归分析,显示糖尿病病程、WC、HbA1c、non-HDL-C/HDL-C、血清 chemerin 作为独立影响因素影响 T2DM 患者微量白蛋白尿的发生(表 2)。

3 讨论

糖尿病肾病起病隐匿,早期的特征性表现为微

表 1 NAU 组与 MAU 组的一般资料和生化指标比较

Table 1 Comparison of general characteristics and biochemical indicators between the NAU group and the MAU group

指标	NAU 组	MAU 组	<i>t</i> 或 χ^2 值	<i>P</i> 值
例数(男/女)	129(78/51)	125(73/52)	0.112 [#]	0.738
年龄(岁)	54.96 ± 11.63	55.49 ± 12.62	-0.346	0.730
糖尿病病程(年)	4.82 ± 4.02	6.50 ± 4.59	-3.106	0.002
BMI(kg/m ²)	24.67 ± 3.23	25.60 ± 3.35	-2.248	0.025
WC(cm)	90.43 ± 8.80	92.94 ± 9.54	-2.181	0.030
SBP(mmHg)	128.15 ± 17.45	129.54 ± 17.81	-0.628	0.531
DBP(mmHg)	80.89 ± 11.00	81.22 ± 10.74	-0.244	0.808
FPG(mmol/L)	9.34 ± 3.80	9.95 ± 4.09	-1.232	0.219
HbA1c(%)	8.62 ± 2.18	9.38 ± 2.53	-2.503	0.013
HOMA-IR	4.06 ± 3.10	4.91 ± 3.22	-2.143	0.033
TG(mmol/L)	1.70 ± 1.01	1.97 ± 1.15	-1.990	0.048
TC(mmol/L)	5.19 ± 1.25	5.38 ± 1.25	-1.209	0.228
HDL-C(mmol/L)	1.21 ± 0.39	1.16 ± 0.33	1.101	0.272
LDL-C(mmol/L)	3.30 ± 1.08	3.62 ± 1.15	-2.287	0.023
non-HDL-C(mmol/L)	4.03 ± 1.22	4.46 ± 1.27	-2.792	0.006
non-HDL-C/HDL-C	3.83 ± 2.13	5.12 ± 2.54	-4.401	<0.001
CRE(μmol/L)	65.07 ± 14.65	66.24 ± 16.57	-0.597	0.551
BUN(mmol/L)	4.80 ± 1.16	5.08 ± 1.24	-1.859	0.064
chemerin(μg/mL)	45.43 ± 27.84	55.97 ± 24.29	-3.211	<0.001

[#]为 χ^2 值。

表2 Logistic回归分析 T2DM 患者发生微量白蛋白尿的影响因素

Table 2 Logistic regression analysis on risk factors of microalbuminuria in T2DM patients

因素	β 值	S.E.	Wals	P值	OR值(95% CI)
糖尿病病程	0.114	0.028	16.163	<0.001	1.120(1.060~1.184)
WC	0.034	0.017	4.197	0.040	1.035(1.001~1.069)
HbA1c	0.133	0.063	4.514	0.034	1.143(1.010~1.292)
non-HDL-C/ HDL-C	0.267	0.109	6.053	0.014	1.306(1.056~1.616)
chemerin	0.393	0.126	8.971	0.003	1.481(1.106~1.852)

量白蛋白尿,一旦进入临床蛋白尿期将导致肾脏不可逆转的病理损伤,其出现肾功能损害后进展至终末期肾脏疾病的速度大约为其他肾小球疾病的14倍。Oellgard等^[7]研究表明对于微量白蛋白尿期的T2DM患者,进行多重积极干预可以明显延缓肾小球滤过率的下降,降低其进展至终末期肾脏疾病的速度及死亡风险性,因此早期诊断、早期干预微量白蛋白尿对于T2DM患者提高生存率及改善生活质量具有重要临床意义。本课题组前期研究发现MAU组的BMI、HOMA-IR均明显高于NAU组^[8],本研究进一步发现MAU组的WC亦明显高于NAU组,且WC为发生微量白蛋白尿的独立危险因素,提示微量白蛋白尿期的T2DM患者存在更明显的腹型肥胖及胰岛素抵抗,胰岛素抵抗可加重T2DM患者肾小球高灌注、高滤过状态,导致肾小球滤过率升高和白蛋白排泄率增加,同时与之伴随的肾小管尿流速度增快又使近端肾小管对白蛋白的重吸收减少,于是T2DM患者尿中白蛋白含量增加出现微量白蛋白尿。此外,Shikata等^[9]提出在早期糖尿病肾病发展中,慢性微炎症反应状态也发挥着重要作用。

chemerin作为一种新近发现的脂肪因子,在人体白色脂肪组织、肝脏表达水平最高,其次在棕色脂肪组织、肺部呈中度表达,此外还在皮肤、肾脏、肾上腺、胰腺、卵巢及胎盘等多种脏器和组织中均有表达,而其主要作用的G蛋白偶联受体趋化因子样受体1(chemokine-like receptor1, CMKLR1)在白色脂肪组织和炎症细胞中表达水平最高,chemerin及其受体CMKLR1可通过调节糖脂代谢、促进脂肪细胞分化等机制促进胰岛素抵抗、炎症及脂肪形成^[10], Zylla等^[11]研究结果也进一步证实血清chemerin水平与炎症及代谢参数指标呈显著相关。本研究表明MAU组血清chemerin水平高于NAU组,血清chemerin与UACR呈正相关,且是发生微量白蛋白尿的独立危险因素。T2DM患者肾脏组织中聚集着大量炎症细胞如巨噬细胞、肥大细胞及淋巴细胞

等,chemerin能够募集表达有CMKLR1的炎症细胞向炎症反应部位聚集,并释放一系列炎症介质从而发挥促炎作用。国内学者报道糖尿病肾病大鼠模型的肾脏组织中chemerin基因和蛋白表达明显增多,且与多种炎症介质及尿微量白蛋白呈正相关^[12],而厄贝沙坦则可以通过抑制肾脏组织的肾素-血管紧张素-醛固酮系统进而减少肾脏组织的chemerin表达,起到肾脏保护作用^[13]。此外chemerin可通过内皮素-1介导MEK-ERK1/2通路的激活引起肾血管收缩,从而影响肾血流动力学,促进早期糖尿病肾病的进展^[14]。

non-HDL-C是血清中除去HDL-C的其他脂蛋白胆固醇总和,包括极低密度脂蛋白胆固醇、LDL-C、中间密度脂蛋白胆固醇及脂蛋白a等,能从整体上更全面地反映动脉粥样硬化脂质代谢的状况。有学者研究提出对于肾功能正常的T2DM患者,non-HDL-C与蛋白尿的相关性优于TC、LDL-C、TG等传统的脂质参数^[15]。国外研究报道non-HDL-C/HDL-C预测心血管疾病风险性的能力优于non-HDL-C,而与apoB/apoA1类似^[16],而non-HDL-C/HDL-C预测胰岛素抵抗和代谢综合征的能力却优于apoB/apoA1^[17]。本研究表明T2DM患者UACR与non-HDL-C/HDL-C、non-HDL-C、TG及LDL-C 4项脂质参数均呈正相关,但仅non-HDL-C/HDL-C为T2DM患者发生微量白蛋白尿的独立危险因素。而国内学者在对1891例肾功能正常或接近正常的成年人进行平均长达2.8年的随访观察,也同样证实non-HDL-C/HDL-C是慢性肾脏病发展的独立危险因素^[18]。

综上所述,通过本研究提示T2DM患者血清chemerin、non-HDL-C/HDL-C在微量白蛋白尿期即明显升高,与UACR呈正相关,且均为发生微量白蛋白尿的独立危险因素,两者可作为预测早期糖尿病肾病的重要参考指标;控制chemerin表达及non-HDL-C/HDL-C水平也将为防治早期糖尿病肾病提供新思路;但血清chemerin、non-HDL-C/HDL-C在

T2DM 患者发生微量白蛋白尿进程中所起的具体作用机制尚有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Zhang LX, Zhao MH, Wang HB. Trends in chronic kidney disease in China [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905-906
- [2] Pohl R, Haberl EM, Rein-Fischboeck L, et al. Hepatic chemerin mRNA expression is reduced in human nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47(1): 7-18
- [3] Fatima SS, Butt Z, Bader N, et al. Role of multifunctional chemerin in obesity and preclinical diabetes [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2015, 9(5): 507-512
- [4] Guvenc Y, Var A, Goker A, et al. Assessment of serum chemerin, vaspin and omentin-1 levels in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(4): 796-805
- [5] Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Zethelius B, et al. LDL-cholesterol versus non-HDL-to-HDL-cholesterol ratio and risk for coronary heart disease in type 2 diabetes [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2014, 21(11): 1420-1428
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 22(3): 26-89
- [7] Oellgard J, Gæde P, Rossing P, et al. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(4): 982-988
- [8] 黄文森,施亚雄,杨鑫娜,等. 血清 PEDF 及 PEDF 基因启动子区多态性与2型糖尿病患者微量白蛋白尿的相关性[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(9): 1216-1220
- [9] Shikata K. Microinflammation in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 2007, 49(5): 474-480
- [10] Lloyd JW, Zeffass KM, Heckstall EM, et al. Diet-induced increases in chemerin are attenuated by exercise and mediate the effect of diet on insulin and HOMA-IR [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2015, 6(5): 189-198
- [11] Zylla S, Pietzner M, Kuehn JP, et al. Serum chemerin is associated with inflammatory and metabolic parameters - results of a population-based study [J]. *Obesity*, 2017, 25(2): 468-475
- [12] Lin S, Teng J, Li J, et al. Association of chemerin and vascular endothelial growth factor (VEGF) with diabetic nephropathy [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 10(22): 3209-3214
- [13] Yu QX, Zhang H, Xu WH, et al. Effect of irbesartan on chemerin in the renal tissues of diabetic rats [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2015, 40(5): 467-477
- [14] Lobato NS, Neves KB, Filgueira FP, et al. The adipokine chemerin augments vascular reactivity to contractile stimuli via activation of the MEK-ERK1/2 pathway [J]. *Life Sci*, 2012, 91(13/14): 600-606
- [15] Pan J, Gao F, Bao Y, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol is associated more closely with albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with normal renal function, compared with traditional lipid parameters [J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(4): 382-387
- [16] Aggarwal J, Reddy S, Nagtilak S. Evaluation of non-HDL-cholesterol/HDL-cholesterol ratio as a predictor of coronary artery disease [J]. *Int J Adv Res*, 2014, 2(5): 277-283
- [17] Kim SW, Jee JH, Kim HJ, et al. Non-HDL-cholesterol/HDL-cholesterol is a better predictor of metabolic syndrome and insulin resistance than apolipoprotein B/apolipoprotein A1 [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 2678-2683
- [18] Zuo PY, Chen XL, Liu YW, et al. Non-HDL-cholesterol to HDL-cholesterol ratio as an independent risk factor for the development of chronic kidney disease [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(6): 582-587

[收稿日期] 2017-04-29