

经肾活检病理确诊的糖尿病肾病患者贫血相关因素分析

徐一力¹,沈冲²,钱军¹,孙彬¹,张波^{1*},邢昌赢^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院肾内科,江苏 南京 210029;²南京医科大学公共卫生学院流行病学教研室,江苏 南京 211166

[摘要] 目的:探讨糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)贫血的相关因素。方法:纳入178例于本院病理明确为DN的患者,根据血红蛋白(Hb)水平分为贫血组(男性Hb<130 g/L,女性Hb<120 g/L)和非贫血组(男性Hb≥130 g/L,女性Hb≥120 g/L)。分析贫血与临床表现、实验室指标以及DN病理分型和肾小管损伤评分的关系。采用单因素Logistic回归法分析不同性别DN患者贫血的相关因素。结果:①178例DN患者中,糖尿病病程(DD)、肾小球滤过率估算值(eGFR)、尿微量白蛋白/肌酐(UACR)、糖化血红蛋白(HbA1c)、白蛋白(Alb)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血清铁(SI)、转铁蛋白(TF)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)在两组中存在显著性差异。②男性患者中DD、eGFR、UACR、HbA1c、Alb、TG、SI、TF、hs-CRP在两组中存在显著性差异;在女性患者中DD、Alb、HbA1c、UACR、hs-CRP在两组间均存在显著性差异。③Logistic回归分析发现男性患者eGFR、Alb、DD、hs-CRP与贫血相关;女性患者中Alb、hs-CRP与贫血相关。④贫血组肾小管损伤评分显著高于非贫血组, DN病理分期Ⅱa期与其余各分期之间Hb水平存在统计学差异。结论:DN贫血的相关因素包括DD、肾功能恶化、铁代谢紊乱、微炎症状态、营养缺乏等,肾小管以及间质损伤可能为肾功能不全进展与贫血相关的重要机制。

[关键词] 糖尿病肾病;贫血;病理;肾小管间质病变

[中图分类号] R587.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)10-1376-08

doi: 10.7655/NYDXBNS20181009

Anemia and associated factors in patients with diabetic nephropathy diagnosed by renal biopsy

Xu Yili¹, Shen Chong², Qian Jun¹, Sun Bin¹, Zhang bo^{1*}, Xing Changying^{1*}

¹Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029; ²Department of Epidemiology, School of Public Health, NMU, Nanjing 211166, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the related factors of anemia in patients with diabetic nephropathy (DN) diagnosed by renal biopsy. **Methods:** In this retrospective study, 178 patients with DN diagnosed by renal biopsy were included. The levels of hemoglobin (Hb)<130 g/L (in males) and Hb<120 g/L (in females) were identified as anemia; The levels of Hb≥130 g/L (in males) and Hb≥120 g/L (in females) were identified as non-anemia. The relationship between anemia and clinical manifestations, laboratory findings, pathological classification of DN, renal tubular injury scores was analyzed. Logistic regression analysis was used to evaluate related factors in DN patients of different genders. **Results:** In 178 cases with DN, duration of diabetes (DD), estimation of glomerular filtration rate (eGFR), urinary albumin/creatinine (UACR), glycosylated hemoglobin (HbA1c), albumin (Alb), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), serum iron (SI), transferrin (TF), high sensitive C reactive protein (hs-CRP) were significantly different between the anemia and the non-anemia group. There were significant differences in DD, eGFR, UACR, HbA1c, Alb, TG, SI, TF, hs-CRP between the two groups of male patients; in female cases, DD, Alb, HbA1c, UACR, hs-CRP were significantly different between the two groups. Logistic regression analysis showed that eGFR, Alb and DD, hs-CRP were related to anemia in male patients; Alb and hs-CRP were correlated with anemia in female patients. The tubulointerstitial damage score in the anemia group were significantly higher than that in the non-anemia group, and significant difference in Hb level between pathological stage II a and other stages was also detected. **Conclusion:** Related factors of anemia in DN patients include duration of diabetes, renal function deterioration, iron metabolism, inflammation and nutritional deficiency. Tubulointerstitial damage might be an important mechanism of renal function deterioration associated anemia.

[Key words] diabetic nephropathy; anemia; renal biopsy; tubulointerstitial damage

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(10): 1376-1383]

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BK20151588);江苏省临床医学科技专项(BL2014080)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: cyxing62@126.com, zhangbo2003@medmail.com.cn

伴随糖尿病发病率的不断升高,糖尿病并发症也随之增多,糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是2型糖尿病患者常见的并发症以及终末期肾脏病(end-stage kidney disease, ESRD)的主要病因^[1-2]。DN患者常合并有贫血,据文献报道,随着慢性肾病程的进展,贫血程度逐渐加重,非透析慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)患者的贫血发病率约50%^[3]。且随着肾功能的恶化,贫血患病率逐渐增加,CKD 5期的患者可达到98.29%。DN患者贫血的发病率较非糖尿病CKD患者更高,并且出现在病程的更早阶段^[4]。因此,贫血可能成为预测DN严重程度重要指标之一^[5]。

目前,有部分研究涉及DN患者中贫血的发生以及机制的探讨^[6-7],但纳入的研究对象往往是糖尿病合并微量蛋白尿的患者,其中可能包含非DN患者^[8-10]。近些年越来越多的研究者考虑到DN病理诊断的重要性^[11-12],本研究正是基于病理诊断明确的DN患者,分析贫血在该研究人群中的发生率及其相关的临床和病理因素,为DN的临床防治提供理论支持和参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象

该研究为回顾性研究,选取2006年1月至2016年1月在南京医科大学第一附属医院就诊的糖尿病合并慢性肾脏病的患者,纳入标准:经肾组织活检病理检查明确为DN,存在糖尿病一般临床症状,空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或葡萄糖负荷后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L,病程不低于5年,连续3次尿蛋白检测高于正常水平,连续2次24 h尿蛋白 > 0.5 g。排除标准:心脏、肝脏、肺部及脑部严重器质性功能障碍者,合并严重内科疾病者,合并神经系统疾病者,妊娠及哺乳期妇女以及临床资料不完整者。DN的病理分型以及肾小管损伤的评价参照2010年发布的DN病理分型标准和评分标准^[13]。该病理分型由全球各国家肾脏病理学家共同完成,将DN患者分为I、II、III、IV 4期,其中II期分为II a、II b期。肾小管损伤评价包括间质小管病变和血管病变,并分别进行评分。本研究获得我院伦理委员会批准(伦审号:2017-SFRA-029),纳入的患者均签署了知情同意书。

1.2 方法

采集的临床资料包括病史、临床表现、实验室检查以及用药情况。一般资料包括性别、年龄、体重、身高、体重指数(BMI)以及糖尿病病程(DD)

等。实验室指标主要包括血红蛋白(Hb)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、糖化血红蛋白(HbA1c)、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)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、铁蛋白、血清铁(SI)、转铁蛋白(TF)、1,25-二羟维生素D₃等。尿液检查包括尿常规、24 h尿生化以及尿微量白蛋白/肌酐(UACR)。肾小球滤过率估算值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)作为评价肾功能的指标,采用简化MDRD公式进行计算, eGFR $[\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)] = 186 \times [\text{血清肌酐}(\text{Scr}, \mu\text{mol/L}) \div 88.4]^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 1(\text{女性} \times 0.742)$ ^[14]。所有实验室检查均由我院检验科完成。

按照改善全球肾脏病预后(KDIGO)指南规定的肾性贫血诊断标准^[15]进行分组,在该指南中, ≥ 15 岁,男性Hb < 130 g/L,女性Hb < 120 g/L定义为贫血,相应的,男性Hb ≥ 130 g/L,女性Hb ≥ 120 g/L定义为非贫血。本研究分别在总人群以及不同性别人群中分析非贫血组和贫血组之间的临床资料是否存在显著性差异。

1.3 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件。计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布则以中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示;计数资料用频数(百分率)表示。两组间正态分布的计量资料比较采用 t 检验,非正态分布的计量资料组间比较采用中位数检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,采用Logistic回归法分析DN患者贫血的相关因素,结局变量为“贫血(是=1,否=0)”,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DN患者的一般资料

178例男93例,女85例,平均年龄(54.49 \pm 10.54)岁。平均糖尿病病程为9.3年,平均糖化血红蛋白为7.5%,高血压病史、肥胖、糖尿病视网膜病变、糖尿病周围神经病变的发生率分别为85.4%、17.1%、80.3%、5.1%。伴随CKD病程进展,从CKD 1期至CKD 5期贫血发生率分别为37.5%、55.1%、82.5%、88.6%、91.7%。

94%的患者因首次发现DN而就诊,其中因双下肢水肿就诊者占82.6%,59.0%的患者已服用肾素-血管紧张素系统抑制剂,8.2%患者已服用抗血小板药物;采用口服降糖药物者占44.4%,采用胰岛素治

疗者为58.2%;5.8%的患者就诊前已开始免疫抑制剂治疗,其中1.7%的患者已启动铁剂以及促红素等纠正贫血治疗(表1)。

2.2 DN患者贫血组与非贫血组的比较

非贫血组52例,其中男31例,女21例,平均年龄(54.56 ± 9.39)岁;贫血组126例,其中男62例,

表1 糖尿病肾病患者临床资料
Table 1 Clinical data in patients with DN

临床资料	DN患者(178例)	贫血组(126例)	非贫血组(52例)	P值
男性[n(%)]	93(52.2)	62(49.2)	31(59.6)	0.207
年龄(岁)	54.49 ± 10.54	54.47 ± 11.01	54.56 ± 9.39	0.800
BMI[kg/m ² , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	24.67(22.83, 27.17)	24.68(22.80, 26.83)	24.44(23.03, 27.82)	0.520
住院天数[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	10(8, 14)	10(8, 15)	10(7, 13)	0.188
住院费用[元, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	7 457.83(5 584.56, 11 563.54)	7 092.22(5 642.71, 11 565.03)	8 397.85(5 514.26, 11 535.30)	0.828
糖尿病病程[年, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	10(5, 13)	10(5, 14)	7(3, 10)	0.015
吸烟[n(%)]	38(21.3)	27(21.4)	11(21.2)	0.968
饮酒[n(%)]	18(10.1)	11(8.7)	7(13.5)	0.342
高血压病史[n(%)]	152(85.4)	107(84.9)	45(86.5)	0.782
心律失常[n(%)]	26(14.6)	18(14.3)	7(13.5)	0.768
冠心病病史[n(%)]	12(6.7)	11(8.7)	1(1.9)	0.100
视网膜病变[n(%)]	84(80.3)	66(79.5)	18(81.8)	0.811
周围神经病变[n(%)]	9(5.1)	7(5.6)	2(3.8)	0.637
自主神经病变[n(%)]	1(0.6)	1(0.8)	0(0.0)	0.521
脑卒中或栓塞[n(%)]	26(14.6)	18(14.3)	8(15.4)	0.851
DM家族史[n(%)]	28(15.8)	18(14.3)	10(19.2)	0.424
眼睑浮肿[n(%)]	45(25.3)	30(23.8)	15(28.8)	0.483
双下肢水肿[n(%)]	147(82.6)	108(85.7)	39(75.0)	0.087
SBP[mmHg, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	158.5(140, 170)	160(140, 170)	149.5(135, 163)	0.061
DBP[mmHg, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	90(80, 95)	90(80, 95)	90(80, 97)	0.979
ACEI[n(%)]	92(59.0)	64(56.1)	28(66.7)	0.237
抗血小板药物[n(%)]	14(8.2)	11(8.9)	3(6.4)	0.588
口服降糖药物[n(%)]	79(44.4)	58(46.0)	21(40.4)	0.492
胰岛素[n(%)]	103(58.2)	77(61.1)	26(51.0)	0.217
调脂药物[n(%)]	14(8.2)	11(8.9)	3(6.5)	0.622
免疫抑制剂[n(%)]	10(5.8)	9(7.3)	1(2.1)	0.195
ESAs[n(%)]	3(1.7)	3(2.4)	0(0.0)	0.275
铁剂[n(%)]	3(1.7)	3(2.4)	0(0.0)	0.271

SBP:收缩压;DBP:舒张压;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ESAs:红细胞生成刺激剂。

女64例,平均年龄(54.47 ± 11.01)岁。贫血组与非贫血组年龄、BMI差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。非贫血组eGFR、HbA1c、Alb、TG、LDL-C、SI、TF均显著高于贫血组(均 $P < 0.05$)。贫血组hs-CRP、UACR显著高于非贫血组(均 $P < 0.001$)。两组糖尿病并发症(视网膜病变以及周围神经病变等)、Scr、BUN、TG、铁蛋白、1,25-二羟维生素D₃水平差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$,表2)。

2.3 不同性别DN患者贫血的相关因素的比较以及 Logistic 回归分析

男、女贫血发病率分别为66.7%、75.3%。在男

性患者中,贫血组DD、Scr、BUN、UACR、hs-CRP显著高于非贫血组(均 $P < 0.05$);非贫血组的HbA1c、Alb、TG、eGFR、SI、TF、总铁结合率显著高于贫血组(均 $P < 0.05$,表3)。在女性患者中,eGFR、UACR、Alb、HbA1c、hs-CRP在两组之间存在显著性差异(均 $P < 0.05$,表4)。

以贫血与否作为因变量,根据本研究单因素分析结果以及既往研究报道,将年龄、BMI、DD、eGFR、Alb、HbA1c、TG、hsCRP作为自变量,进行 Logistic 回归分析。结果显示,在男性患者中,eGFR、Alb与Hb呈正相关(均 $P < 0.05$),hs-CRP、DD与其呈负相关

表2 糖尿病肾病患者的实验室检查资料

Table 2 Laboratory examination results of patients with DN

实验室检查	DN患者(178例)	贫血组(126例)	非贫血组(52例)	P值
血红蛋白(g/L)	105.47 ± 21.42	95.13 ± 14.31	130.52 ± 13.63	<0.001
eGFR[mL/(min·1.73 m ²),M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	44.58(24.88,75.32)	39.02(24.43,67.84)	64.47(36.21,103.82)	<0.001
CKD分期[n(%)]				
1期	24(100.0)	9(37.5)	15(62.5)	<0.001
2期	49(100.0)	27(55.1)	22(44.9)	<0.001
3期	57(100.0)	47(82.5)	10(17.5)	<0.001
4期	35(100.0)	31(88.6)	4(11.4)	<0.001
5期	12(100.0)	11(91.7)	1(8.3)	<0.001
血小板[×10 ⁹ 个/L,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	194.00(149.75,244.25)	194.00(150.75,246.25)	193.00(149.00,242.00)	0.996
糖化血红蛋白[% ,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	7.25(6.20,8.70)	7.05(6.00,8.03)	7.80(7.00,9.45)	0.039
尿素[mmol/L,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	9.15(6.51,12.34)	9.68(7.07,12.78)	7.31(5.73,10.69)	0.005
肌酐[μmol/L,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	127.75(91.03,200.86)	139.40(95.88,220.13)	105.00(76.38,174.65)	0.038
白蛋白(g/L)	31.21 ± 6.98	29.31 ± 6.65	35.76 ± 5.52	<0.001
尿酸(μmol/L)	383.21 ± 108.38	381.28 ± 100.25	387.81 ± 126.63	0.502
甘油三酯[mmol/L,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	1.65(1.17,2.50)	1.62(1.07,2.28)	1.98(1.40,3.12)	0.039
总胆固醇[mmol/L,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	5.27(4.39,6.30)	5.20(4.31,6.16)	5.62(4.64,6.53)	0.096
HDL-C[mmol/L,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	1.16(0.94,1.46)	1.10(0.92,1.47)	1.18(0.98,1.45)	0.496
LDL-C[mmol/L,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	3.32(2.62,3.90)	3.16(2.42,3.72)	3.77(2.87,4.49)	0.005
血钾(mmol/L)	4.09 ± 0.64	4.12 ± 0.64	4.01 ± 0.63	0.317
血钠[mmol/L,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	142.00(139.90,143.60)	142.00(139.85,143.7)	141.90(140.15,143.55)	0.979
血氯[mmol/L,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	107.05(104.60,110.00)	108.00(104.9,110.35)	105.10(103.90,108.05)	0.001
血钙(mmol/L)	2.89 ± 0.50	3.00 ± 0.50	2.62 ± 0.41	0.123
校正钙(mmol/L)	2.17 ± 0.20	2.14 ± 0.19	2.25 ± 0.20	0.107
血磷(mmol/L)	1.31 ± 0.27	1.32 ± 0.26	1.29 ± 0.27	0.457
血镁[mmol/L,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	0.84(0.76,0.89)	0.84(0.77,0.89)	0.83(0.72,0.90)	0.487
hs-CRP[mg/L,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	5.34(3.20,10.02)	6.90(4.08,11.15)	3.20(1.73,5.75)	<0.001
24 h尿蛋白[g,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	3.83(2.30,5.32)	4.24(3.00,5.82)	3.00(1.05,4.21)	<0.001
尿微量白蛋白/肌酐[mg/g,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	363.00(242.38,576.90)	425.00(317.75,664.25)	258.00(189.60,361.75)	<0.001
叶酸(pmol/L)	19.32 ± 9.31	18.07 ± 9.10	29.33 ± 8.20	0.041
维生素B ₁₂ (pmol/L)	290.66 ± 122.57	278.81 ± 127.35	373.60 ± 119.68	0.035
铁蛋白[ng/mL,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	196.00(71.08,358.70)	222.60(62.60,375.18)	156.35(81.88,242.20)	0.437
血清铁(μmol/L)	10.88 ± 5.84	9.99 ± 5.43	15.38 ± 5.98	0.003
转铁蛋白(g/L)	1.85 ± 0.48	1.76 ± 0.44	2.25 ± 0.49	0.004
总铁结合率(%)	40.12 ± 10.86	38.74 ± 10.43	49.35 ± 9.73	0.039
转铁蛋白饱和度[% ,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	23.25(14.96,31.27)	22.28(14.23,30.04)	27.64(19.58,34.27)	0.120
1,25-二羟维生素D ₃ [nmol/L,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	19.31(11.60,34.00)	19.31(11.93,32.35)	25.01(11.50,50.76)	0.235
甲状旁腺激素[pg/mL,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	53.00(34.50,93.70)	54.20(35.65,94.05)	43.45(33.05,87.08)	0.245

(均 $P < 0.05$, 表5);在女性患者中,Alb与Hb水平呈正相关($P=0.004$),hs-CRP与其呈负相关($P=0.031$),eGFR、HbA1c等指标与Hb未见显著性关联(均 $P > 0.05$, 表6)。

2.4 DN病理分期以及肾小管评分与贫血的关系

根据DN病理分期分组,II a期的平均Hb水平

明显高于其余分期,存在显著性差异(F 值=7.359, $P < 0.001$),而其余各期(II b、III、IV期)平均Hb水平之间无统计学差异($P > 0.05$, 表7)。肾小管损伤评分在贫血组显著高于非贫血组($P < 0.001$),在男性($P < 0.001$)和女性($P=0.002$)患者中均存在上述表现(表8)。

表3 男性糖尿病肾病患者贫血组与非贫血组临床资料比较
Table 3 Clinical data of DN male patients with and without anemia

临床资料	贫血组(62例)	非贫血组(31例)	P值
血红蛋白(g/L)	98.03 ± 14.64	124.95 ± 13.94	<0.001
糖尿病病程(年)	11.32 ± 4.97	9.15 ± 6.14	<0.001
eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]	42.97 ± 29.75	69.80 ± 33.28	<0.001
糖化血红蛋白(%)	7.29 ± 1.68	8.16 ± 1.42	0.043
尿素[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	6.68(5.89, 9.53)	11.20(8.10, 15.03)	0.010
肌酐[μmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	105.4(92.7, 179.0)	185.0(111.7, 270.4)	0.020
白蛋白(g/L)	29.37 ± 7.28	35.93 ± 5.35	<0.001
甘油三酯[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	2.04(1.38, 3.12)	1.79(0.99, 2.86)	0.033
LDL-C(mmol/L)	3.00 ± 0.87	3.97 ± 1.30	0.024
24 h尿蛋白(g)	4.70 ± 3.48	3.02 ± 2.17	0.006
尿微量白蛋白/肌酐(mg/g)	458.22 ± 199.39	307.31 ± 170.37	<0.001
血清铁(μmol/L)	10.66 ± 6.02	9.55 ± 0.64	<0.001
转铁蛋白(g/L)	1.57 ± 0.35	2.18 ± 0.43	<0.001
总铁结合率(%)	33.72 ± 8.99	50.73 ± 10.93	0.021
hs-CRP(mg/L)	8.06 ± 4.90	3.10 ± 1.31	0.002

表4 女性糖尿病肾病患者贫血组与非贫血组比较
Table 4 Clinical data of DN female patients with and without anemia

临床资料	贫血组(64例)	非贫血组(21例)	P值
血红蛋白(g/L)	92.84 ± 13.63	126.52 ± 13.72	<0.001
糖尿病病程(年)	9.38 ± 5.64	5.74 ± 4.79	0.015
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	49.43 ± 26.04	68.68 ± 34.77	0.028
糖化血红蛋白(%)	7.27 ± 1.72	8.04 ± 1.37	0.044
白蛋白(g/L)	28.70 ± 5.92	36.92 ± 5.69	<0.001
24 h尿蛋白(g)	5.08 ± 3.14	3.02 ± 2.17	0.005
尿微量白蛋白/肌酐(mg/g)	486.59 ± 236.59	307.31 ± 170.37	0.010
hs-CRP(mg/L)	8.29 ± 5.85	3.27 ± 2.71	<0.001

表5 Logistic回归分析男性人群糖尿病肾病贫血相关因素
Table 5 Related factors of DN associated anemia in males by logistic regression analysis

变量	B	S.E.	Wald χ ²	P	OR
年龄(岁)	-0.094	0.064	2.147	0.143	0.910
BMI(kg/m ²)	-0.211	0.132	2.550	0.110	0.810
糖尿病病程(年)	0.296	0.110	7.211	0.007	1.345
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	-0.042	0.017	6.026	0.014	0.958
白蛋白(g/L)	-0.144	0.073	3.870	0.049	0.866
糖化血红蛋白(%)	-0.209	0.165	1.616	0.204	0.811
甘油三酯(mmol/L)	-0.886	0.483	3.364	0.067	0.412
hs-CRP(mg/L)	0.212	0.078	7.263	0.007	1.236

表6 Logistic回归分析女性人群糖尿病肾病贫血相关因素
Table 6 Related factors of DN associated anemia in females by logistic regression analysis

变量	B	S.E.	Wald χ ²	P	OR
年龄(岁)	-0.049	0.043	1.296	0.255	0.952
BMI(kg/m ²)	0.041	0.108	0.142	0.706	1.042
糖尿病病程(年)	-0.039	0.072	0.291	0.589	0.962
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	-0.027	0.016	2.829	0.093	0.974
白蛋白(g/L)	-0.219	0.074	8.713	0.004	0.804
糖化血红蛋白(%)	-0.077	0.101	0.587	0.443	0.926
hs-CRP(mg/L)	0.239	0.110	4.673	0.031	1.270

3 讨论

本研究基于DN的病理诊断,分析了DN病理分型以及肾小管间质损伤评分与贫血的关系。结果发

现,在178例DN患者中,根据DN病理分型进行分组,Ⅱa型与其余分型之间Hb水平存在显著性差异,贫血组肾小管以及间质损伤评分显著高于非贫血组。

虽然有研究发现DN病理分型与其自然病程相

表7 糖尿病肾病病理分期与贫血的关系

Table 7 Correlation of pathological stage and hemoglobin level in DN (g/L)

病理分级	血红蛋白浓度		
	总人群	男性	女性
II a型	123.19 ± 20.80	124.81 ± 19.53	120.31 ± 23.84
II b型	102.66 ± 21.02	103.79 ± 27.37	101.60 ± 13.63
III型	102.54 ± 19.75	107.77 ± 20.33	95.90 ± 17.02
IV型	102.58 ± 21.12	107.91 ± 19.64	99.65 ± 21.82
F值	7.359	3.200	4.306
P值	<0.001	0.027	0.047

符^[16],但是目前有观点认为DN病理分型并不能完全解释病程的进展^[17]。我们同样发现DN病理分型与贫血并非线性相关,在DN II a期Hb水平明显高于其余各分期(II b、III、IV),而II b、III、IV各分期之间Hb水平并未发现显著性差异。该现象提示肾功能的损伤对于Hb水平的影响可能存在一定的阈值,即肾功能损伤早期对Hb的影响并不显著,超过特定阈值后Hb下降明显,其涉及的机制尚不明确。肾小管以及间质的损伤目前被认为是肾功能恶化的独立危险因素之一^[18]。本文同样分析了肾

表8 DN患者肾小管及间质损伤评分与贫血的关系

Table 8 Relationship of injury score (renal tubules and interstitial) in DN patients with and without anemia

[n(%)]

肾小管损伤评分	总体			男性			女性		
	非贫血组 (n=52)	贫血组 (n=126)	P值	非贫血组 (n=31)	贫血组 (n=62)	P值	非贫血组 (n=21)	贫血组 (n=64)	P值
小管间质病变									
肾小管间质纤维化及萎缩			<0.001			<0.001			<0.001
0~2分	38(73.07)	62(49.21)		22(70.97)	29(46.77)		16(76.19)	33(51.56)	
3分	14(26.92)	64(50.79)		9(29.03)	33(53.23)		5(23.81)	31(48.44)	
肾小管间质炎症			<0.001			<0.001			<0.001
0~1分	33(63.46)	33(26.19)		21(67.74)	26(41.94)		12(57.14)	7(10.94)	
2分	19(36.54)	93(73.81)		10(32.26)	36(58.06)		9(42.86)	57(89.06)	
血管病变									
血管玻璃样变			<0.001			<0.001			<0.001
0~1分	47(90.38)	74(58.73)		29(93.55)	48(77.42)		18(85.71)	26(40.63)	
2分	5(9.62)	52(41.27)		2(6.45)	14(22.58)		3(14.29)	38(59.37)	
血管硬化			0.057			0.203			0.149
0~1分	49(94.23)	120(95.23)		29(93.55)	59(95.16)		20(95.24)	61(95.31)	
2分	3(5.77)	6(4.76)		2(6.45)	3(4.84)		1(4.76)	3(4.69)	
总分			<0.001			<0.001			0.002
0~4分	37(71.15)	37(29.37)		25(80.64)	17(27.42)		12(57.14)	20(31.25)	
5~8分	15(28.85)	89(70.63)		6(19.35)	45(72.58)		9(42.86)	44(68.75)	

小管间质损伤评分与贫血之间的关系,结果发现不论在男性还是女性DN患者,贫血组肾小管损伤评分显著高于非贫血组。研究发现贫血组Alb显著降低,24 h尿蛋白以及UACR明显升高,同时相关性分析提示Alb降低与尿蛋白的增多有关。考虑到蛋白尿排泄可促进肾小管间质损伤,导致促红细胞生成素(EPO)产生减少或者缺氧诱导因子(HIF-1 α)表达异常^[19],HIF-1 α 在肾脏的表达主要位于肾小管上皮细胞,因此,EPO合成减少以及HIF-1 α 的激活可能是DN贫血发生的重要机制之一^[20]。

DN的病理分型以及肾小管损伤可致肾功能恶

化,目前已经证实,在慢性肾病患者群中,贫血的发生率随肾功能的下降而逐渐增加,当CKD患者进入ESRD时贫血已非常普遍^[21]。在一项样本量大于1百万的CKD人群的研究中,糖尿病患者占5%,该糖尿病人群贫血的发病率约为30%,是一般CKD人群的2倍^[6]。本研究发现,DN患者中,非贫血组和贫血组相比,前者的肾功能(eGFR)显著优于后者,伴随肾功能不全的进展,贫血的发生率逐渐升高,至ESRD时,贫血发生率高达91%以上。本结果进一步证实了DN的肾脏病理改变与贫血的相关性。虽然Logistic回归分析显示在女性DN患者中这种关联并不

显著,但考虑到样本量有限、行肾穿刺的患者肾功能水平相对集中等因素,该结果并不能说明女性患者肾功能与贫血发生无关。

此外,本研究还分析了与贫血相关的其他临床因素,结果发现,非贫血组HbA_{1c}、Alb、TG、LDL-C、SI、TF均显著高于贫血组;DD、hs-CRP显著低于贫血组。Hb水平本身与性别密切相关,因此根据性别分组,结果发现男性DN患者中,DD、Alb、hs-CRP均与DN贫血有关,在女性DN患者中,Alb以及hs-CRP水平与贫血的关联似乎更为密切。

铁和叶酸、维生素B₁₂缺乏在DN贫血的发生中发挥重要作用^[22]。本研究发现,贫血组SI与TF明显低于非贫血组,同时合并hs-CRP显著升高,该现象提示铁利用障碍可能是DN患者贫血的重要因素。此外,两组铁蛋白水平之间无统计学差异。有研究发现,糖尿病合并CKD患者的铁蛋白水平较非糖尿病CKD患者明显增加,表明糖尿病CKD患者的亚临床炎症状态可能是该差异最重要的潜在因素^[16]。但是,对于均为DN患者的两组人群,铁蛋白的改变就变得微乎其微。因此,铁蛋白含量的变化不仅可以用于判断铁负荷的状态,还可能是炎症或者感染的表现之一。叶酸和维生素B₁₂在两组中未见明显差异,考虑因为大部分患者入院后未常规行该检查导致样本量不足。

在糖尿病患者中,高血糖、高血压、血脂代谢异常均可以促进炎症反应的发生,包括氧化应激、一氧化氮合成酶失调、糖化终末产物的产生、NF- κ B的激活。激活的内皮细胞促进炎症因子的表达,如白介素-1、肿瘤坏死因子- α 、黏附因子(ICAM-1、VCAM-1)及C反应蛋白(CRP),这些炎症产物抑制缺氧诱导的EPO的产生^[22]。本文观察到,hs-CRP在两组间存在明显差异,伴随Hb的下降,hs-CRP水平明显上升,这与以往相关研究结果相符合^[23-24]。有研究发现,合并糖尿病的CKD患者较非糖尿病的CKD患者血清铁蛋白水平更高,该研究指出这种变化更倾向于慢性炎症作用^[16],铁蛋白水平并非作为储存铁的指标,而是作为炎症或者感染的标记物。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)除了参与血压以及心血管系统稳定的调控以外,在红细胞生成中也发挥重要作用。血管紧张素II通过增加EPO的合成促进红细胞生成,RAAS的激活会导致入球小动脉扩张和出球小动脉收缩,使得肾小球滤过率保持稳定的水平,从而减少肾血流量和供氧^[25-26]。糖尿病患者往往存在低肾素活性以及低醛固酮水平,

血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI以及ARBs类药物)可通过抑制上述作用,从而影响红细胞的生成导致贫血^[27]。然而,本研究发现,DN患者使用ACEI以及ARBs类药物并未对Hb水平造成影响。考虑到纳入的患者大多数为首诊患者,在入院前干预治疗者较少,这可能是导致ACEI类药物两组间无统计学差异的原因。

本研究不足之处在于:①样本量较少,就诊患者评估后符合适应证者方可行肾脏穿刺检查,并且穿刺结果提示有一部分患者为非DN(糖尿病合并慢性肾脏病),在一定程度上减少了样本量。②本文仅为单中心研究结果的分析总结,后续研究将继续补充病例并完善结果,同时需要多中心合作为临床治疗提供更可靠的依据。

综上所述,影响DN贫血的相关因素包括糖尿病病程、肾功能、铁代谢、微炎症状态、营养水平等。其中,肾功能不全的进展与贫血相关的机制可能涉及肾小管以及间质的损伤。肾小管损伤所致贫血的机制还需要更多基础以及临床研究进一步探讨,也是我们下一步研究的方向。

[参考文献]

- [1] Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications[J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(1): 137-188
- [2] Lim A. Diabetic nephropathy-complications and treatment [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2014, 7: 361-381
- [3] Cozzolino M, Bolasco P, Ronco C, et al. Clinical management of chronic kidney disease patients in Italy: Results from the IRIDE Study [J]. *Nephron*, 2018, 140(1): 39-47
- [4] Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(1): 121-132
- [5] Balshaw-Greer A, Davies J, Casey J. Anaemia as an early predictor for diabetic renal disease? A review of the literature [J]. *J Renal Care*, 2012, 31(3): 140-142
- [6] Loutradis C, Skodra A, Georgianos P, et al. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study [J]. *World J Nephrol*, 2016, 5(4): 358-366
- [7] Kume S, Koya D, Uzu T, et al. Role of nutrient-sensing signals in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 315494
- [8] Nagy J, Kiss I, Wittmann I. Early anemia in diabetic nephropathy [J]. *Orv Hetil*, 2005, 146(9): 397-401

- [9] Kopp JB, Winkler CA. Genetics, genomics, and precision medicine in end-stage kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(4):317-324
- [10] Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(3):495-499
- [11] Li L, Zhang X, Li Z, et al. Renal pathological implications in type 2 diabetes mellitus patients with renal involvement [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(1):114-121
- [12] Li Y, Shi H, Wang WM, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: First multicenter, cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24):e3872
- [13] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(4):556-563
- [14] 俞小芳,蔡洁茹,焦晓燕,等. 183例成人特发性膜性肾病患者的流行病学特点和疗效相关因素[J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(8):582-588
- [15] 肾性贫血诊断和治疗共识中国专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2014修订版)[J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 30(9):712-716
- [16] Yang XL, Yu HJ, Zhu HY, et al. Potential value of datura stramonium agglutinin - recognized glycopatterns in urinary protein on differential diagnosis of diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2018, 131(2):180-187
- [17] Afroz T, Sagar R, Reddy S, et al. Clinical and histological correlation of diabetic nephropathy [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2017, 28(4):836-841
- [18] White KE, Bilous RW. Type 2 diabetic patients with nephropathy show structural - functional relationships that are similar to type 1 disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(9):1667-1673
- [19] Kong KH, Oh HJ, Lim BJ, et al. Selective tubular activation of hypoxia-inducible factor-2alpha has dual effects on renal fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):11351
- [20] Thomas JL, Pham H, Li Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha activation improves renal oxygenation and mitochondrial function in early chronic kidney disease [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(2):282-290
- [21] Al-Khoury S, Afzali B, Shah N, et al. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease-prevalence and predictors[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(6):1183-1189
- [22] Pappa M, Dounousi E, Duni A, et al. Less known pathophysiological mechanisms of anemia in patients with diabetic nephropathy [J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(8):1365-1372
- [23] Perlman AS, Chevalier JM, Wilkinson P, et al. Serum inflammatory and immune mediators are elevated in early stage diabetic nephropathy[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2015, 45(3):256-263
- [24] You YK, Huang XR, Chen HY, et al. C-reactive protein promotes diabetic kidney disease in db/db mice via the CD32b - Smad3 - mTOR signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26740
- [25] Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, et al. Chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3:17088
- [26] Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, et al. The effect of losartan on hemoglobin concentration and renal outcome in diabetic nephropathy of type 2 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(5):630-636
- [27] Sharaf EDU, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression-A review[J]. *J Adv Res*, 2017, 8(4):363-373

[收稿日期] 2017-11-14