

脂蛋白磷脂酶 a2 与胱抑素 c 在早期 2 型糖尿病肾病的意义

何美艳

(中山大学附属第三医院粤东医院 514000)

摘要:目的: 研究分析早期 2 型糖尿病肾病患者中测定胱抑素 C (Cystatin C, Cys-C) 与脂蛋白磷脂酶 a2 (Lipoprotein-associated phospholipase A2, LPLA2) 的临床价值。方法: 选择医院收治的 2 型糖尿病患者 115 例为研究对象, 以尿蛋白与肌酐之比 (albumin-to-creatinine ratio, ACR) 为基本依据, 其中 $\geq 300\text{mg/g}$ 为临床蛋白尿组 ($n=37$)、 $30\text{--}300\text{mg/g}$ 为微量蛋白尿组 ($n=39$)、 $<30\text{mg/g}$ 为正常蛋白尿组 ($n=39$), 再选择同期到医院体检的健康者 35 例为对照组, 对各组血清 Cys-C 和血浆 Lp-A2 水平及相关生化指标进行检测并对比。结果: 与对照组、正常蛋白尿组以及微量蛋白尿组相比, 临床蛋白尿组的 eGFR 水平较低, Cys-C、Lp-PLA2、hs-CRP、Scr 以及 UAER 水平均较高, 组间对比有差异 ($P<0.05$); 正常蛋白尿组和对照组的 Lp-PLA2、UAER 水平低于微量蛋白尿组 ($P<0.05$); 但是三组的 Cys-C、Scr 以及 hs-CRP 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 同时, 经 Pearson 相关性分析, 发现 Cys-C、Lp-PLA2 水平与 Scr、UAER 以及 hs-CRP 水平呈正比关系 ($P<0.05$)。结论: 在早期 2 型糖尿病肾病患者临床诊断中, Cys-C 和 Lp-PLA2 水平能够将肾损伤程度充分反映出来, 其中疾病早期的 Lp-PLA2 升高明显, 也是早期 DKD 的一个独立危险因素, 并且通过联合检测 Cys-C 和 Lp-PLA2, 能够促进 DKD 诊断效能的提高, 有助于制定针对性治疗方案和判断患者预后。

关键词:胱抑素 C; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 2 型糖尿病肾病

糖尿病 (Diabetes Mellitus, DM) 是常见病、多发病, 其患病人数正随着人民生活水平的提高、人口老龄化、生活方式的改变以及诊断技术的进步而迅速增加。在我国, 2 型糖尿病 (T2DM) 占整个糖尿病发病率的 95% 以上。2 型糖尿病肾病 (Diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病较常见的并发症, 其发生及发展与患者是生活饮食习惯、遗传因素有关^[1]。2 型糖尿病肾病发生机制较复杂, 长期血糖控制欠佳是导致糖尿病损害的重要因素。有研究数据显示 2 型糖尿病患者中有 20.5% 会并发肾病, 其中有 50% 的患者会死于肾功能衰竭。早期 2 型糖尿病肾病发生较隐匿, 检测出现蛋白尿代表肾损害已进入不可逆转的阶段, 而早期诊断对控制病情进展和改善患者预后有着极其重要的意义。

临床研究资料表明, DKD 的发生与诸多因素如血管活性物质、糖代谢紊乱、氧化应激、炎症反应以及血流动力学改变等有关, 而脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LPLA2) 作为具有血管特异性的一种炎症标志物, 也是缺血性脑卒中和冠心病的一个生物独立危险因素, 又被称之为血小板活化因子乙酰水解酶^[2]。而血清胱抑素 C (Cys-C) 作为 γ -球蛋白的一个组分, 也是相对分子质量为 13kD 的一个小分子蛋白质, 它在人体大部分有核细胞中恒定表达, 其生成不容易受到肉类摄入量、肌肉量、内分泌、肿瘤、炎症、性别以及年龄等生理和病理状态的影响, 虽然经肾小球滤过但是不被肾小管分泌或重吸收, 也是比较理想且新的可以将肾小球滤过功能物质充分反映出来的一种物质, 尤其是血清浓度能够准确反映 GFR, 也是可以判断早期肾损害的一个敏感标志物^[3]。但是当前对 Lp-PLA2、Cys C 与 2 型肾病的相关研究甚少, 且尚无一定论。因此, 本研究对不同尿蛋白排泄率的 2 型糖尿病患者进行 Lp-PLA2、Cys C 的测定, 并与其他生物学指标进行相关性研究, 探讨 Lp-PLA2、Cys C 与 2 型糖尿病肾病发生发展的关系, 为 2 型糖尿病肾病的危险因素评估提供更多的生物学标志可能, 为 2 型糖尿病肾病的早期识别提供重要的临床参考价值。

1. 资料和方法

1.1 一般资料

选择医院收治的 2 型糖尿病患者 115 例为研究对象, 以尿蛋白与肌酐之比 (albumin-to-creatinine ratio, ACR) 为基本依据, 其中 $\geq 300\text{mg/g}$ 为临床蛋白尿组 ($n=37$)、 $30\text{--}300\text{mg/g}$ 为微量蛋白尿组 ($n=39$)、 $<30\text{mg/g}$ 为正常蛋白尿组 ($n=39$), 再选择同期到医院体检的健康者 35 例为对照组。病例组纳入标准: (1) 根据 1999 年世界卫生组织糖尿病标准诊断 2 型糖尿病; (2) 近 1 个月未服用影响尿蛋白排泄药物 (如血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂)。排除标准: (1) 严重心肺肝疾病, 其他原发性肾脏疾病, 泌尿系结石合并梗阻, 肾脏积水, 严重水肿和心功能不全, 使用利尿剂; (2) 1 个月前有感染性疾病史; (3) 肿瘤患者, 妊娠期人群; (4) 1 型糖尿病患者; (5) 糖尿病急性并发症患者; (6) 患有甲状腺疾病或在半年以内服用过抗甲状腺药物; (7) 风湿性疾病; (8) 服用免疫抑制剂及糖皮质激素。健康对照组 (对照组) 空腹血糖 (fasting blood-glucose, FBG) 及糖化血红蛋白均正常, 且排除伴肝肾及心肺功能不全的检查者。

1.2 方法

所有入选病例均仔细对病史进行询问, 对吸烟情况、用药史、既往疾病史、病程以及年龄等进行记录, 详细检查体格, 对体重、身高以及血压进行测量, 并且对体重指数 (BMI) 进行计算, 即体重 (kg) / 身高平方 (m^2) = BMI。同时, 于清晨空腹状态下, 采集 3ml 肘静脉血, 保存于有抗凝剂的试管内, 以 3000r/min 转速进行 10min 离心处理后, 对上层血清进行分离, 然后采用酶联免疫吸附法对 Lp-PLA2 含量进行检测, 选择 OLYMPUS AU5400 全自动生化分析仪对血肌酐 (Scr)、UREA 以及超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平进行检测, 采用配套试剂, 并且操作的过程中, 严格按照说明书要求进行。

1.3 统计学分析

由 SPSS24.0 软件分析数据, 采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示计量资料, 运用方差分析检验, 并且对相关因素进行 Pearson 相关分析及偏相关分析, 以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

各组的超重率、BMI、臀围、性别以及年龄等各项指标对比差

表 1 各组基本指标对比[$\bar{x} \pm s$, n (%), M (Q₁, Q₃)]

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁)	DM 病程 (年)	WC (cm)	臀围 (cm)	BMI (kg/m ²)	超重
对照组 (n=35)	20/15	58.6 ± 4.5	-	90.2 ± 7.5	94.2 (91.2,99)	23.1 ± 2.9	2 (5.71)
正常蛋白尿组 (n=37)	21/16	59.3 ± 4.9	9 (3.6,14.2)	91.6 ± 7.1	96 (92.1,101)	23.6 ± 2.4	4 (10.81)
微量蛋白尿组 (n=39)	23/16	60.7 ± 5.1	9 (5,14)	91.9 ± 7.3	98 (93.1,103)	24.8 ± 2.9	8 (20.51)
临床蛋白尿组 (n=39)	25/14	61.3 ± 5.3	11 (8,18)	95.2 ± 9.1	101 (96,107.3)	25.2 ± 4.1	10 (25.64)

2.2 各组各项检测指标对比

临床蛋白尿组的 eGFR 水平较低,且 Cys-C、Lp-PLA2、hs-CRP、Scr 以及 UAER 水平平均高于微量蛋白尿组、正常蛋白尿组以及对照

表 2 各组检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Cys-C (mg/L)	Lp-PLA2 (ng/ml)	Scr (mmol/L)	UAER	hs-CRP (mg/L)
对照组 (n=35)	0.82 ± 0.3	58.1 ± 23.2	55.2 ± 11.7	3.2 (1.8, 64)	2.3 ± 0.5
正常蛋白尿组 (n=37)	0.98 ± 0.3	68.9 ± 24.1	57.9 ± 12.3	4.2 (2.3,7.4)	2.9 ± 0.6
微量蛋白尿组 (n=39)	1.03 ± 0.2	114.2 ± 40.5 [#]	58.7 ± 16.4	49.6 (26.5,64.7) [#]	3.1 ± 0.7
临床蛋白尿组 (n=39)	1.42 ± 0.5 [*]	158.4 ± 95.4 [*]	111.5 ± 47.5 [*]	865 (350,1856) [*]	9.4 ± 1.2 [*]

注:与其他三组比较,^{*}P<0.05;与对照组和正常蛋白尿组比较,[#]P<0.05

2.3 相关性分析

经 Pearson 相关性分析,发现 Cys-C、Lp-PLA2 水平与 Scr、UAER 以及 hs-CRP 水平呈正比关系 (P<0.05),如表 3。

表 3 Pearson 相关性分析

项目	UAER	Scr	hs-CRP
Lp-PLA2			
r	-0.278	0.328	0.219
P	0.016	0.003	0.056
Cys-C			
r	-0.729	0.831	0.685
p	0.000	0.000	0.000

3 讨论

在 2 型糖尿病患者中,DKD 是比较常见的一种并发症,也是导致终末期肾病的一个重要因素,具有复杂的发病机制,与炎症因子、血糖、生活环境以及遗传等诸多因素有关,并且 DKD 的致死率和致残率较高,不仅危害患者身心健康,还影响其正常生活与工作。研究发现,若患者进入临床肾病期,则无法逆转其肾脏结构变化,所以对于 DKD 患者,早发现、早诊断尤为重要。Lp-PLA2 作为血管特异性的一种酶,与心血管疾病、血管内皮功能以及 AS 有着密不可分的联系,有文献报道指出,在 DM 微血管并发症的发生和发展中,Lp-PLA2 是比较重要的一个因素^[4]。在本次研究中,通过 Pearson 相关性分析,发现 Lp-PLA2 水平升高与 Scr 呈正比关系,说明 Lp-PLA2 是 DKD 患者早期肾功能降低的比较敏感的一个指标。有研究在 Logistic 多因素回归分析中发现,在多个非校正/校正模型中,Lp-PLA2 是 DKD 的一个独立危险因素,并且检测单项 Lp-PLA2 诊断早期 DKD 的 AUC、特异度分别为 0.847、100%,提示 Lp-PLA2 是早期 DKD 稳定的一个预测因素。而 Cys-C 作为半胱氨酸的一种抑制物,能够经肾小球滤过,近曲小管降解和重吸收,

异无统计学意义 (P>0.05),如表 1。

也是可以将 eGFR 反映出来的一个重要指标。本次研究发现,Cys-C 水平升高与 Scr 呈正比关系,但是在 DKD 早期不明显,只有蛋白尿升高明显时才会产生差异,提示单一 Cys-C 的敏感度较低,应该与 Lp-PLA2 联合运用。研究^[5]认为,在 DKD 的发生和发展过程中,炎症始终贯穿于其中,而 Lp-PLA2 作为血管炎症的一个标志物,能够对 LDL 进行水解氧化,生成与斑块炎症和内皮功能障碍相关的促炎症产物,对发生 DKD 起到一定的促进作用。所以,高 Lp-PLA2 是诱发 DKD 的一个重要因素,也能作为早期检测 DKD 的一个生物标志物。

综上所述,通过检测 Lp-PLA2 和 Cys-C 水平可以充分反映 DKD 患者的肾脏损伤程度,尤其是 Lp-PLA2 在疾病早期明显升高,可以作为早期诊断 DKD 的独立的一个危险因素,并且与 Cys-C 联合检测,有助于提高早期诊断效能,值得推广。

参考文献:

[1]Mitsunori F,Naoki M,Takuto H, et al. Transcription factor c-Maf deletion improves streptozotocin-induced diabetic nephropathy by directly regulating Sgl2 and Glut2.[J]. JCI insight,2023.

[2]林秀红,徐明彤,麦梨芳,等. 新诊断 2 型糖尿病患者血浆脂蛋白相关性磷脂酶 A2 及分泌型磷脂酶 A2 水平与动脉粥样硬化的相关研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2016,32(6):470-474.

[3]符杰,邓红艳,等.血清胱抑素 C 及趋化素水平与 2 型糖尿病亚临床动脉粥样硬化的关系[J].中华医学杂志,2019,99(4):307-311.

[4]张伟亚,卢宇,张青青等.脂蛋白相关磷脂酶 A2 和胱抑素 C 对糖尿病肾脏疾病早期诊断应用价值的研究[J].中国糖尿病杂志,2021,29(08):601-605.

[5]张佳思,邹春波,卢宇等.血脂蛋白磷脂酶 A2 和中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白在诊断早期糖尿病肾病中的价值[J].上海交通大学学报(医学版),2021,41(06):770-775.