

## 2 型糖尿病肾病患者脂蛋白(a)的临床应用价值探讨

张景霞, 庄民佗, 吴丽娟

(广东省湛江市霞山骨伤科医院检验科 524003)

**摘要:**目的 探讨 24 h-UAER、Lp(a)对 2 型糖尿病肾病早期诊断的临床应用价值。方法 选取糖尿病患者 329 例,根据尿蛋白实验阳性程度分为 4 组,采用免疫透射比浊法分别定量检测 24 h-UAER、Lp(a),对两定量指标进行相关分析,并与健康对照组比较。结果 方差分析显示,各组 24 h-UAER、Lp(a)水平均不同( $P < 0.01$ ),糖尿病患者各组均高于健康对照组。经  $q$  检验显示,尿蛋白阴性组与健康对照组比较,Lp(a)水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),24 h-UAER 水平差异有统计学意义( $P < 0.01$ );尿蛋白阳性病例 Lp(a)与 24 h-UAER 呈正相关,相关性较好;Lp(a)水平高于正常参考值上限的检出率,尿蛋白阴性组和尿蛋白  $\pm \sim +$  组分别为 11.4% 和 18.7%,与健康对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );尿蛋白  $++$  组、尿蛋白  $+++$  以上组分别为 55.0% 和 80.2%,与健康对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。结论 Lp(a)可作为 2 型糖尿病早期肾损害的实验性指标,对糖尿病肾病早期诊断和防治具有现实的指导意义和临床应用价值。

**关键词:**脂蛋白类; 糖尿病肾病; 尿微量白蛋白; 尿白蛋白排泄率

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.01.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)01-0038-02

### Clinical application value of lipoprotein(a) in patients with type 2 diabetic nephropathy

Zhang Jingxia, Zhuang Mintuo, Wu Lijuan

(Department of Clinical Laboratory, The Orthopedics and Traumatology Hospital of Xiashan, Zhanjiang, Guangdong 524003, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical value of 24 h-UAER and Lp(a) for the early diagnosis of type 2 diabetic nephropathy. **Methods** 329 cases of patients with diabetes mellitus(DM) were divided into 4 groups according to the positive degree of urine protein test, and 24 h-UAER and Lp(a) were measured for all groups by immune turbidimetry. The two quantitative indexes were analyzed for correlation and compared with healthy controls (control group). **Results** Variance analysis indicated that the 24 h-UAER and Lp(a) levels of those group were different( $P < 0.01$ ) and those in all DM groups were higher than control group. According to  $q$  test, there was no difference of Lp(a) level between urinary protein negative group and control group ( $P > 0.05$ ), but the difference of 24 h-UAER was statistically significant( $P < 0.01$ ). In urinary protein positive group, Lp(a) and 24 h-UAER were positively correlated with fine correlativity. The detection rate of Lp(a), higher than normal upper limit, of urinary protein negative group and urinary protein  $\pm \sim +$  group were 11.4% and 18.7%, without significant difference with control group( $P > 0.05$ ), of urinary protein  $++$  group and  $+++$  and upper group were 55.0% and 80.2%, respectively, with significant difference with control group( $P < 0.05, P < 0.01$ ). **Conclusion** Lp(a) could be used as a experimental index for the diagnosis of type 2 diabetic kidney injury, with clinical application value for the diagnosis, prevention and therapy of diabetic nephropathy.

**Key words:** lipoproteins; diabetic nephropathies; urinary albumin; urinary albumin excretion rates

糖尿病肾病是糖尿病患者常见的慢性并发症之一,患者最终死于肾衰竭。早期诊断和治疗可延缓病情的进展,但由于糖尿病肾病早期多隐匿、无症状,依靠常规的尿蛋白定性实验作出诊断时,患者病情往往已发展到不可逆程度。因此,医学界不断寻找能早期诊断糖尿病肾病的检验指标。尿微量清蛋白(Um-Alb)作为糖尿病肾病早期预测的指标已得到充分肯定,但其检测过程较为繁琐且影响因素过多。近年研究发现,糖尿病患者脂蛋白(a)[Lp(a)]显著增高,且 Lp(a)的变化与糖尿病微血管病变有关<sup>[1]</sup>。本文通过对 329 例 2 型糖尿病患者尿清蛋白排泄率(UAER)、Lp(a)定量检测,并对其相关性分析,探讨 Lp(a)对 2 型糖尿病肾病早期诊断的临床应用价值。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取门诊及住院的 2 型糖尿病患者 329 例,其中男 176 例,女 153 例;平均年龄(54.7±18.1)岁,所有患者的诊断均符合世界卫生组织 1999 年的诊断标准<sup>[2]</sup>。根据尿蛋白定性实验分为 4 组:尿蛋白阴性组 89 例,尿蛋白  $\pm \sim +$  组 84 例,尿蛋白  $++$  组 80 例及尿蛋白  $+++$  以上组 76 例。以上病例均排除其他肾脏疾病、高血压、感染性疾病等。根据糖尿病组男、女比例设对照组,其中男 41 例,女 33 例;平均年龄(47.8±19.3)岁,均为体检健康者,无高血压、肾脏疾病,空腹血糖及 OGTT 实验血糖均为正常。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本采集** 所有受试者清晨空腹 12 h 后采静脉血 3 mL,及时分离血清,待测。同时收集 24 h 尿液,准确计量,混匀后取 10 mL 离心,取上清液加 0.02% NaNO<sub>2</sub> 2 滴,于 2~8 °C 冰箱保存,待测。

**1.2.2 检测方法** Um-Alb、Lp(a)均采用免疫透射比浊法测定,在贝克曼 LX20 全自动生化分析仪上进行,尿蛋白定性采用优利特尿生化分析仪。所有操作均严格按照试剂说明书进行。

**1.3 统计学处理** 多组间均数比较采用方差分析及  $q$  检验,检出率比较采用  $\chi^2$  检验,对各指标进行多元相关分析。

### 2 结果

**2.1** 各组 24 h-UAER、Lp(a)的水平均不同( $P < 0.01$ ),糖尿病患者各组均高于健康对照组。经  $q$  检验显示,尿蛋白阴性组与健康对照组比较,Lp(a)差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),24 h-UAER 比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );糖尿病患者各组内比较:Lp(a)、24 h-UAER 检测值随着尿蛋白定性阳性程度的增加而升高,经方差分析及  $q$  检验,尿蛋白  $+++$  均高于其他 3 组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),而 Lp(a)尿蛋白  $\pm \sim +$  组与尿蛋白阴性组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),尿蛋白  $++$  组与尿蛋白阴性组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

24 h-UAER 值各组均数间两两比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 最低为尿蛋白阴性组, 最高为尿蛋白 +++ 以上组。见表 1。

**2.2 相关性分析** Lp(a) 为应变量, 24 h-UAER 为自变量进行相关性分析, 尿蛋白阴性组 Lp(a) 与 24 h-UAER 无相关关系 ( $r = 0.31, P > 0.05$ ), 其他尿蛋白阳性组呈正相关, 相关性较好。见表 1。

表 1 各组 Lp(a)、24 h-UAER 测定结果

组别	n	Lp(a) [mg/L]	UAER (mg/24 h)	Lp(a)与 UAER 相关性
健康对照组	74	183.4 ± 129.2	10.79 ± 7.46	—
尿蛋白阴性组	89	190.1 ± 126.7*	29.15 ± 16.27#	0.31 ( $P > 0.05$ )
尿蛋白 ± ~ + 组	84	215.8 ± 139.3**	59.63 ± 31.07	0.48 ( $P < 0.05$ )
尿蛋白 ++ 组	80	239.0 ± 144.8#	141.57 ± 78.25	0.71 ( $P < 0.01$ )
尿蛋白 +++ 以上组	76	294.1 ± 168.3	189.83 ± 114.02	0.78 ( $P < 0.01$ )

\*:  $P > 0.05$ ; \*\*:  $P < 0.05$ ; #:  $P < 0.01$ , 与健康对照组比较; —: 无数据。

**2.3 Lp(a) 高于正常参考值上限的检出率**, 尿蛋白阴性组和尿蛋白 ± ~ + 组分别为 11.4% 和 18.7%, 与健康对照组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 尿蛋白 ++ 组、尿蛋白 +++ 以上组分别为 55.0% 和 80.2%, 与健康对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 各组 Lp(a)、Um-ALB 高于正常参考值上限检出率比较 (%)

组别	Lp(a)	Um-Alb
健康对照组	9.8	0.0
尿蛋白阴性	11.4	41.7#
尿蛋白 ± ~ +	18.7*	92.3
尿蛋白 ++	55.0**	98.9
尿蛋白 +++ 以上	80.2	100.0

\*:  $P > 0.05$ , \*\*:  $P < 0.05$ , #:  $P < 0.01$ , 与健康对照组比较。

### 3 讨 论

正常情况下, 清蛋白的分子大, 不能越过肾小球基底膜, 在健康人尿液中仅含有很低浓度的清蛋白, 尿蛋白定性实验一般呈阴性。糖尿病患者长期高血糖使肾毛细血管基底膜增厚, 肾小球发生病变, 通透性增加, 从而使 Um-Alb 滤出增加。有关研究证明, Um-Alb 阳性是肾损伤尤其是肾小球损伤的早期标志, 其排出量的多少与肾小球基底膜损伤的程度呈正相关, 与 2 型糖尿病的预后有密切的关系<sup>[3]</sup>。本研究显示, 尿蛋白阴性组 Um-Alb 含量高于健康对照组, 同时, 随着尿蛋白阳性程度的增加而升高。尿蛋白定性阴性时已有部分病例 m-Alb 值高于正常参考值上限, 显示 Um-Alb 是糖尿病早期肾损害的实验指标, 与陈中举等<sup>[4]</sup>报道一致。

Lp(a) 在肝脏合成, 肾脏是其分解代谢的主要场所。肾功能严重受损时尿蛋白大量丢失, 刺激肝脏合成更多的 Lp(a), 反过来, 高水平的 Lp(a) 又可能造成肾脏的损害, 从而形成恶性循环<sup>[5]</sup>。糖尿病患者大多在早期即存在明显的脂代谢异常, 随着病情的进展, 血脂紊乱愈加明显, 这可能是脂蛋白脂酶活性降低及胰岛素对 TG 的合成与分解代谢影响不平衡的结果<sup>[6]</sup>。有研究表明, Lp(a) 可能在 DN 的发生、发展中起一定的作用<sup>[7]</sup>。在本研究中, 尿蛋白 ± ~ + 组 Lp(a) 水平升高显著, 且随着尿蛋白阳性程度的增加, Lp(a) 水平升高越明显, 提示 Lp(a) 水平与糖尿病肾病损害有关。糖尿病史伴蛋白尿 ++ 可诊断为早期糖尿病肾病, 在本实验中, 尿蛋白阴性组 Lp(a) 水平与健康对照组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 尿蛋白

± ~ + 以上组 Lp(a) 水平与健康对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Lp(a) 水平高于正常上限的检出率, 尿蛋白 ± ~ + 为 18.7%, 健康对照组为 9.8%, 两组比较无差异; 尿蛋白 ++ 以上病例, Lp(a) 高于正常上限的检出率为 67.3%, 其诊断敏感性低于 Um-Alb, 与有关报道不一致<sup>[8]</sup>。

DN 是糖尿病的一种严重并发症, 约占糖尿病患者的 1/3 以上, 其病情进展较长, 从微量清蛋白尿开始, 经过 10~20 年, 可致终末期肾衰竭, 成为糖尿病患者的重要死因<sup>[9]</sup>。早期 DN 仅出现肾小球体积增大, 基底膜增厚, 肾小球滤过率增加, 尿常规蛋白检查常为阴性。由于 DN 早期无临床症状可循, 等到尿蛋白检查阳性时, 病程往往已进展到不可逆转的 DN IV 期, 有 50% 的患者将在 5 年左右发展到 V 期, 出现肾功能不全<sup>[10]</sup>。因此, DN 的早期诊断对糖尿病患者并发症的防治尤其重要。尿微量清蛋白是反映肾小球疾病和损伤的一个非常灵敏的指标, 在预示糖尿病肾病方面已应用多年, 并得到公认, 但在临床实际操作中步骤繁琐且难以准确收集 24 h 尿液, 如留尿时间不正确, 大便时造成尿丢失, 膀胱排空状态等实验前因素均可导致实际的尿量偏多或偏少, 误差可达到 15%~30%<sup>[11]</sup>。近来有研究发现, 糖尿病患者 Lp(a) 的变化与微血管病变有关。Lp(a) 在血清中的水平一般认为由遗传决定, 在个体中相对稳定, 几乎不受饮食、年龄、性别等因素影响, 男女间差异无统计学意义<sup>[12]</sup>。在本研究中, 糖尿病患者尿蛋白 ± ~ + 组病例 Lp(a) 已显著增高, 且与 24 h-UAER 相关性较好。因此, Lp(a) 可作为 2 型糖尿病早期肾损害的指标, 对糖尿病肾病早期诊断和防治具有现实的指导意义和临床应用价值。

### 参考文献

- [1] Cooper MR, Jandeleit-Dahm KA. Lipids and diabetic renal disease [J]. Curr Dia Rep, 2005, 5(6): 445-448.
- [2] 朱禧星. 2 型糖尿病诊疗指南 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2000: 4.
- [3] Weir MR. Microalbuminuria in type 2 diabetics; an important, overlooked cardiovascular risk factor [J]. Clin Diabet, 2004, 6: 134-141.
- [4] 陈中举, 管青, 赵硕生. 尿微量白蛋白对糖尿病及高血压病的检测意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(2): 174.
- [5] Caramori ML, Kim Y, Huang C, et al. Cellular basis of diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 2002, 51(2): 506.
- [6] 蒋国彦. 实用糖尿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 258.
- [7] 黄新次, 王威, 申雯竹. 糖尿病肾病患者 C 反应蛋白和脂蛋白 (a) 的变化及其相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(2): 162-163.
- [8] 周光纪, 马丽. 血 Lp(a) 在糖尿病肾病早期诊断中的价值探讨 [J]. 实用预防医学, 2006, 13(6): 1439-1441.
- [9] 潘静, 魏明竟. 尿液白蛋白的研究近况 [J]. 临床检验杂志, 2003, 21(5): 316-317.
- [10] Russell TA. Diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. Nephrol Nurs J, 2006, 33(1): 15-28.
- [11] 郑建言, 丁文杰, 孙霞. 随机尿蛋白与血清胱抑素 C 比值与 24 h 蛋白定量的相关性研究 [J]. 江西医学检验, 2006, 24(6): 498-500.
- [12] 曾爱源, 蒋静子, 唐永刚. 血清脂蛋白 a、纤维蛋白原、D-二聚体水平与急性缺血性脑卒中患者的相关分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2007, 17(5): 348-350.