

• 论 著 •

NT-ProBNP 与脂蛋白 a 测定在 2 型糖尿病肾损伤中的应用研究

袁玉珺, 王 丽, 魏学文, 余汉忠, 权翠侠

(徐州医科大学附属医院检验科, 江苏徐州 221002)

摘要:目的 探讨氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-ProBNP)与脂蛋白 a 在 2 型糖尿病患者中的变化。方法 健康对照组 62 例, 2 型糖尿病患者 129 例, 其中不伴糖尿病肾病 64 例(DM 组)、伴糖尿病肾病 65 例(DN 组)。干式免疫荧光定量法测定 NT-ProBNP, 免疫比浊法测定血清脂蛋白 a 与胱抑素 C(Cys-C)。结果 健康对照组血清 NT-ProBNP 与脂蛋白 a 水平为 (58.62 ± 24.31) pg/mL、 (102.35 ± 43.50) mg/L; DM 组为 (368.70 ± 356.50) pg/mL、 (192.19 ± 184.40) mg/L; DN 组为 (820.66 ± 730.85) pg/mL、 (328.17 ± 285.71) mg/L。健康对照组血清 Cys-C 水平为 (0.52 ± 0.24) mg/L; DM 组为 (0.84 ± 0.12) mg/L; DN 组为 (1.97 ± 1.15) mg/L。结论 NT-ProBNP、脂蛋白 a 和糖尿病及其微血管病变密切相关, 可作为诊断糖尿病肾病和评估肾脏损伤程度的指标。

关键词: 糖尿病; 肾脏损伤; 氨基末端 B 型利钠肽前体; 脂蛋白 a

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.021

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)21-3007-03

Clinical value of detection of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and lipoprotein(a) in patients with type 2 diabetic nephropathy

YUAN Yuping, WANG Li, WEI Xuwen, YU Hanzhong, QUAN Cuixia

(Department of Clinical Laboratory, the Municipal Hospital Affiliated of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: Objective To observe the changes of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) and lipoprotein(a) [LP(a)] level in patients with type 2 diabetes and to investigate their clinical significance in patients with diabetic nephropathy.

Methods A total of 62 healthy individuals were selected as control group, and 64 patients with type 2 diabetes without diabetic nephropathy were selected as DM group and 65 patients type 2 diabetes combined with diabetic nephropathy were chosen as DN group. The levels of NT-ProBNP and LP(a) was detected by the methods of dry type immune fluorescence quantitative and latex enhanced immune turbidity respectively. **Results** The level of serum NT-ProBNP in DM group [(368.70 ± 356.50) pg/L] was significantly higher than that in the control group [(58.62 ± 24.31) pg/L], $P < 0.05$. The level of LP(a) in DM group [(192.19 ± 184.40) mg/L] was significantly higher than that in control group [(102.35 ± 43.50) mg/L], $P < 0.05$. And the level of NT-ProBNP [(820.66 ± 730.85) pg/mL] and LP(a) [(328.17 ± 285.71) mg/L] in DN group were significantly higher than that in DM group ($P < 0.05$). **Conclusion** NT-ProBNP and LP(a) in type 2 diabetic patients may correlate with type 2 diabetes and diabetic microangiopathy, which can be used as the reliable clinical markers for assessing the severity and diagnosis of diabetic nephropathy.

Key words: diabetes; diabetic nephropathy; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; lipoprotein(a)

糖尿病是由多种病因引起的内分泌代谢性疾病, 最常见慢性并发症为糖尿病慢性肾脏疾病, 此为终末性肾衰的主要原因, 早期积极干预是改变患者预后的关键^[1]。研究表明, 氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-ProBNP)可能是预测慢性肾脏疾病的新标志物^[2]。糖尿病引起动脉粥样硬化可导致微血管病变, 糖尿病肾病为糖尿病微血管病变的并发症。脂蛋白 a 水平升高与冠状动脉粥样硬化的发生密切相关, 是当前心脑血管疾病极有价值的危险性预测指标。研究表明, 脂蛋白 a 与糖尿病微血管病变密切相关, 是 2 型糖尿病肾病患者肾损伤进展的独立危险因素^[3]; 胱抑素 C(Cys-C)反映广泛内皮功能紊乱和血管损伤, 是与肾小球滤过率相关的重要指标, 也是评价糖尿病肾损伤可靠、敏感的内源性指标^[4]。笔者通过检测血清 NT-ProBNP 与脂蛋白 a 水平在 2 型糖尿病患者中的变化, 将其与 Cys-C 进行相关性分析, 探讨血清 NT-ProBNP 与脂蛋白 a 联合检测对 2 型糖尿病患者肾损伤的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据 2010 年中国糖尿病学会研究制订的中国人 2 型糖尿病的诊断治疗标准^[5], 选择 2011~2015 年在本

院确诊的 2 型糖尿病患者 129 例[其中不伴糖尿病肾病 64 例(DM 组)、伴糖尿病肾病 65 例(DN 组)], 年龄 25~82 岁。所有入选患者均排除急慢性心力衰竭、急性脑血管意外、冠心病等。健康体检者 62 例(健康对照组), 年龄 20~66 岁, 排除肝脏、肾脏、内分泌和心脑血管疾病。

1.2 方法

1.2.1 样品收集 禁食 12 h, 早上空腹抽血 5 mL, 其中 2 mL 血用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝混匀; 3 mL 血待血清析出, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆和血清。

1.2.2 测量仪器 NT-ProBNP 测定采用干式免疫荧光定量法, 试剂和标准品由基蛋生物科技有限公司提供; 仪器为基蛋生物科公司 Getein110 型分析仪。脂蛋白 a 与 Cys-C 测定采用胶乳增强免疫比浊法和免疫比浊法, 试剂和标准品由万泰德瑞诊断技术有限公司提供; 仪器为贝克曼公司 AU5800 型生化分析仪。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件, 数据均数采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间均数比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

血清 NT-ProBNP、脂蛋白 a 与 Cys-C 检测结果 2 型糖尿病患者 NT-ProBNP 水平显著高于健康对照组 ($P < 0.05$), 脂蛋白 a 水平显著高于健康对照组 ($P < 0.05$)。DN 组 NT-ProBNP 与脂蛋白 a 水平显著高于 DM 组 ($P < 0.05$) 和健康对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 血清 NT-ProBNP、脂蛋白 a 与 Cys-C 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NT-ProBNP (pg/mL)	脂蛋白 a (mg/L)	Cys-C (mg/L)
健康对照组	62	58.62 ± 24.31	102.35 ± 43.50	0.52 ± 0.18
DM 组	64	368.70 ± 356.50	192.19 ± 184.40	0.84 ± 0.12
DN 组	65	820.66 ± 730.85	328.17 ± 285.71	1.97 ± 1.15

3 讨 论

B 型利钠肽 (BNP) 由心肌细胞受刺激后产生, 初始产物为前 BNP 前体 (Pro-ProBNP), 该肽的 1 个 26 氨基信号肽被立即去除, 形成含 108 个氨基酸的 BNP 前体 (ProBNP), 后者在内切酶的作用下裂解为含 76 个氨基酸、无生物活性的 NT-ProBNP 和含 32 个氨基酸、有活性的 BNP。因为 NT-ProBNP 半衰期长, 稳定性好, 故临床通过检测血浆 NT-ProBNP 来了解 BNP 水平。BNP 通过受体介导与利钠肽受体 C (NPR-C) 结合被清除, 也可通过血流的中性肽链内切酶而降解。BNP 主要通过利钠肽受体 A (NPR-A) 作用, 发挥生物学效应, 在调节血压、血容量、水盐平衡等方面发挥着重要作用。

2 型糖尿病引起慢性组织器官损伤是 1 个漫长过程, 在慢性组织器官损伤过程中会产生多种不良化学物质, 导致血管紧张度与水盐平衡紊乱, 发生细胞过度肥大、纤维化等病理改变, 而肾脏发生上述变化时不仅激活 BAAS 系统使致密斑旁细胞产生肾素, 同时也激活心脏利钠肽系统, 可致 BNP 分泌增加。NPR-A、NPR-C 主要存在于肾脏及血管, 肾损伤引起肾脏 NPR-A、NPR-C 受损。NPR-A 减少将引起 BNP 反应性增加^[6]。BNP 的清除主要由 NPR-C 介导, 通过细胞内吞作用, 最终由细胞内的溶酶体降解, 而 NPR-C 减少可引起 BNP 升高。此外, BNP 可通过非特异中性肽链内切酶打开利钠肽环状结构而降解, 此酶在肺脏及肾脏中水平较高。肾脏中 BNP 具有扩张肾小球入球动脉、收缩出球动脉等功能, 有助于提高肾小球滤过率。肾损伤患者肾小球滤过率下降可能导致 BNP 升高, 促使肾小球滤过率增加; 2 型糖尿病肾损伤患者常伴有钠、水滞留, 可致心脏负荷加重, 使 BNP 分泌增加。糖尿病肾损伤是 2 型糖尿病的 1 种慢性并发症, BNP 可直接作用于出球小动脉, 加重肾小球高滤过、高灌注状态, 引起肾脏损伤。本研究结果显示, DN 组患者 NT-ProBNP 水平高于 DM 组患者 ($P < 0.05$), 因此 2 型糖尿病患者除考虑常见急性心力衰竭、冠心病等因素引起的 NT-ProBNP 水平升高, 还应考虑糖尿病肾损伤引起的 NT-ProBNP 水平升高。

脂蛋白 a 是 1 种由肝脏合成的特异脂蛋白, 和低密度脂蛋白 (LDL) 结构相似, 除含有载脂蛋白 B (ApoB) 外, 还含有与纤维蛋白溶酶原 (PLG) 结构相似的载脂蛋白 A (ApoA), 其主要生理功能尚未完全阐明, 猜测其可能参与血清脂质到组织细胞的转运。由于 ApoA 与 PLG 在结构上有同源性, ApoA 可能与 PLG 竞争细胞表面的 PMC 受体或者直接阻碍 PLG 的激活, 从而抑制纤维蛋白的溶解, 促进动脉粥样硬化的形成。血

清脂蛋白 a 水平升高反映了广泛内皮功能紊乱和血管损伤, 是与动脉硬化病变进展过程中疾病演进的相关标志。由各种原因导致水平增高的脂蛋白 a 也可直接促进粥样血栓的形成。2 型糖尿病引起的血管并发症, 以大血管病变引起的冠心病和微血管病变引起的糖尿病肾病最为常见^[7-9]。在肾脏中, 血清脂蛋白 a 可渗透到达内膜下与血管壁胶原蛋白、糖蛋白形成动脉粥样斑块, 破坏内膜的完整性, 还可和血管内膜基质成分 (葡聚糖胺、蛋白聚糖和 6-硫酸软骨素) 结合, 引起肾小球基底膜增厚及毛细血管阻塞, 进一步导致肾脏微血管内皮损伤和功能减退。2 型糖尿病患者脂蛋白 a 水平升高, 会造成肾小球毛细血管阻塞及微循环障碍, 并通过某些生长因子的生成, 促进肾动脉血管的硬化, 导致肾病综合征形成。提示脂蛋白 a 水平与肾病综合征的发展过程紧密相关, 其水平高低一定程度上反映糖尿病肾损伤的严重程度。

Cys-C 作为 1 种小分子蛋白 (相对分子质量为 13×10^3), 是胱氨酸蛋白酶的 1 种抑制剂, 机体所有有核细胞均可表达。循环血液中 Cys-C 能自由透过肾小球, 在近曲小管几乎全部被上皮细胞摄取并分解。Cys-C 水平不受饮食、身高、体质量、年龄、恶性肿瘤等影响, 是反映肾小球滤过率的 1 个敏感、特异指标^[10]。2 型糖尿病患者肾小球通透性改变, 包括肾小球滤过膜电荷的丢失及基底膜孔径的改变, 在糖尿病肾病的早期均表现为 Cys-C 水平升高。

笔者研究发现 2 型糖尿病患者 NT-ProBNP 与脂蛋白 a 水平显著高于健康对照组, 而 DN 组患者 NT-ProBNP 与脂蛋白 a 水平显著高于 DM 组患者。糖尿病患者 NT-ProBNP 与脂蛋白 a 检测结果与 Cys-C 相关性分析发现其呈正相关, 表明 NT-ProBNP、脂蛋白 a 水平与糖尿病肾病的肾脏损伤程度平行。NT-ProBNP、脂蛋白 a 和 Cys-C 联合检测可作为诊断糖尿病肾病和评估肾脏损伤程度的指标, 对研究 2 型糖尿病患者肾损伤具有重要价值。

参考文献

- [1] 陈家伦. 临床内分泌学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011.
- [2] Danis R, Ozmen S, Arikan S, et al. Predictive value of serum NT-proBNP levels in type 2 diabetic people with diabetic nephropathy [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 95: 312-316.
- [3] Chandni R, Ramamoorthy KP. Lipoprotein(a) in type 2 diabetic subjects and its relationship to diabetic microvascular complications [J]. World journal of diabetes, 2012, 3 (5): 105.
- [4] Surendar J, Anuradha S, Ashley B, et al. Cystatin C and cystatin glomerular filtration rate as markers of early renal disease in Asian Indian subjects with glucose intolerance (CURES-32) [J]. Metab Syndr Relat Disord, 2009, 7 (5): 419-425.
- [5] 中国医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [M]. 2010 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2011.
- [6] Sara N, Edna S, Joao F, et al. Early cardiac changes in a rat model of prediabetes: brain natriuretic peptide overexpression seems to be the best marker [J]. Cardiovascular Diabetology, 2013, 12: 44.
- [7] Egede LE, Hernandez-Tejada MA. Effect (下转第 3011 页)

床认可。

比对实践中,由于 POCT 血糖仪分散存在于各病区,缺乏质量保证体系,非检验专业人员操作时缺乏质量控制意识,导致测定结果的准确性和重复性难以保证。首次比对检测时,按时送至检验科的血糖仪只有 4 台。为落实关于医疗机构 POCT 血糖仪的管理和临床操作规范,笔者进一步加强宣传广度和深度,尤其是护理部主管及各科护士长,改由护理部与检验科联合下发通知。

通过第 1 次比对试验,4 台强生稳豪倍优血糖仪均不合格。回顾比对过程发现,整个过程由检验科人员操作,操作规范,质控均在控,但比对准确度却没有符合要求。由于临床采集高低端极限血糖水平标本相对困难,故通过血糖酵解及加入葡萄糖的方法,获得高低端极限血糖水平标本。高低端极限血糖水平标本为放置过夜的静脉血,而日常工作中采用患者末梢血样,且强生稳豪倍优血糖仪检测原理为电化学葡萄糖酶法,主要干扰物为氧气,高低端极限血糖水平标本的静脉血在采血管中保存时间过久,不能与空气接触,导致氧含量降低,从而引起结果偏差过大,这与解宏杰等^[2]在 4 种型号便携式血糖仪准确度验证中对酶电极法的强生公司稳豪血糖仪比对结果相同。因此,实施比对前充分了解血糖仪工作原理和性能,能避免干扰物对便携式血糖仪进行校准及质控品检测结果造成偏差^[3]。龚敏^[4]建议临床上尽量选用 4 种血样均可准确检测的血糖仪,以适应住院患者情况的复杂性。

本院为专科医院,病种单一,人群比较固定,不同品牌、不同原理的血糖仪有 3 种,增加了比对难度,笔者建议医院根据人群购置统一型号血糖仪。艾承锦等^[5]报道多数便携式血糖仪受红细胞比容影响较大,对于红细胞比容异常患者强生 NOVA Stat-Strip 血糖仪检测结果与生化分析仪接近,达到 ISO15197 准确性要求。鉴于本院红细胞比容异常患者偏多,要求血糖仪能对 4 种血样进行准确检测。根据首次比对试验,笔者向器械科申请将使用 4 年以葡萄糖氧化酶法的旧机型统一更换为强生 NOVA Stat-Strip 血糖仪。采用统一品牌相同型号血糖仪,将为血糖仪的规范管理提供有利条件^[6]。

《医疗机构便携式血糖检测仪管理和临床操作规范(试行)》中并未涉及血糖试纸条批间差的要求,但 GB/T19634-2005(B)标准是要求批间差不大于 15%。为了减少浪费,减轻负担,笔者要求供货商半年内提供相同批号的试纸条。

POCT 血糖仪检测存在一定局限性,如新生儿特殊高红细胞压积、高速酵解、高胆红素^[7]。血糖水平显著偏高或偏低时,都应及时送生化分析仪检测,使新生儿科医师在实际工作中对

POCT 血糖仪检测结果有正确认知^[8],减少患儿痛苦和不必要的纠纷。孔胜利^[9]分析了红细胞比容对 POCT 血糖仪检测结果的影响,结果显示反复透析、癌症、严重贫血、孕妇等红细胞比容降低者的血糖仪检测结果高于实际血糖水平值,POCT 血糖仪不能替代检验科血糖水平检验^[10]。

本次 2 种系统准确性及相关性结果优于以往报道^[2],可能与本次试验均采用统一购置的 POCT 血糖仪,且试验前均经过厂家校准有关。综上所述,由检验科进行每半年 1 次 POCT 血糖仪比对,需取得医务科、护理部、临床科室、器械科支持,根据 POCT 血糖仪原理制订适合本单位比对方案,并测试比对方案的可行性。本方案既能准确比对仪器,且能降低工作量及成本,值得基层医疗单位推广。

参考文献

- [1] 黄泽伟,朱钰钰,林敏,等.成批便携式血糖仪的比对程序及操作规范[J].中国卫生产业,2012,9(17):21-22.
- [2] 解宏杰,邱玲,国秀芝,等.四种型号便携式血糖仪的准确度验证[J].现代检验医学杂志,2013,28(2):113-117.
- [3] 张静.POCT 便携式血糖仪与全自动生化分析仪比对结果分析[J].国际检验医学杂志,2015,36(6):734-735.
- [4] 龚敏.院内血糖监测——血样类型与血糖仪的选择[J].中国糖尿病杂志,2015,23(7):672-672.
- [5] 艾承锦,廖明星,潘瑞琪,等.便携式血糖仪系统准确性评价及血细胞比容对其检测结果的影响[J].检验医学与临床,2015,12(14):2003-2005.
- [6] 谢杏仪,何琨仪,何思华,等.POCT 血糖仪比对试验及其质量管理的研究[J].检验医学与临床,2013,10(2):163-164.
- [7] 李小斌,杨阳,张士朋,等.POCT 血糖仪、生化仪葡萄糖氧化酶法和己糖激酶法检测新生儿血糖的研究[J].实用预防医学,2012,19(9):1395-1398.
- [8] 笱丽娜.床旁检测血糖仪在新生儿科的应用及评价[J].检验医学与临床,2009,6(24):2142.
- [9] 孔胜利.便携式血糖检测仪测定结果准确性影响因素分析及对策[J].医学研究与教育,2011,28(2):89-91.
- [10] 朱薇,葛君羽,乔正梅,等.POCT 与全自动生化分析仪检测血糖结果的分析研究[J].国际检验医学杂志,2014,35(24):3447-3448.

(收稿日期:2016-02-01 修回日期:2016-04-21)

(上接第 3008 页)

- of comorbid depression on quality of life in adults with Type 2 diabetes[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2013, 13(1):83-91.
- [8] Sheikh-Ali M, Raheja P, Borja-Hart N. Medical management and strategies to prevent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Postgrad Med, 2013, 125(1):17-33.
- [9] Kezdoglou NP, Fotiadis G, Athanasiadou Z, et al. The

effects of resistance training on ApoB/ApoA-I ratio, Lp(a) and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes[J]. Endocrine, 2012, 42(3):561-569.

- [10] 皮婧静,梁柱,余宁兰,等.胱抑素 C 对糖尿病肾病早期诊断的临床价值探讨[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2012,6(23):7796-7798.

(收稿日期:2016-03-28 修回日期:2016-06-18)