

## · 论著 ·

# 尿脂联素与糖尿病肾病严重程度的相关性研究

李爱琴 林立平 王钧 李豫湘 任鑫

**【摘要】 目的** 探讨尿脂联素与糖尿病肾病严重程度的相关性。**方法** 150 例糖尿病患者根据尿微量白蛋白/肌酐 (ACR) 分为正常白蛋白尿组 (ACR < 30 mg/g), 微量白蛋白尿组 (ACR 30 ~ 300 mg/g), 大量白蛋白尿组 (ACR > 300 mg/g), 每组均为 50 例。同时选取健康体检者 30 名作为对照组。应用全自动生化分析仪测定空腹血糖、HbA1c、肌酐、白蛋白、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDH-C) 等生化指标。采用酶联免疫吸附法测定血、尿脂联素水平。**结果** 血、尿脂联素及 HbA1c 水平在对照组、正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组及大量白蛋白尿组中依次升高, 差异均有统计学意义 ( $F = 62.46, 65.26, 5.37, P$  均 < 0.05); 血肌酐水平随尿白蛋白水平升高依次升高, 微量白蛋白尿组及大量白蛋白尿组与对照组之间比较, 差异有统计学意义 ( $F = 8.25, P < 0.05$ ), 微量白蛋白尿组及大量白蛋白尿组与正常白蛋白尿组之间比较无明显统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 估算的肾小球滤过率 (eGFR) 随尿白蛋白水平升高依次降低 ( $F = 54.67, P < 0.01$ )。Pearson 相关分析显示尿脂联素与血肌酐、ACR、血脂联素、HbA1c 呈正相关 ( $r = 0.66, 0.61, 0.62, 0.35, P$  均 < 0.05), 与 eGFR 呈负相关 ( $r = -0.71, P < 0.01$ )。多元逐步回归分析发现尿脂联素与血肌酐、HbA1c、ACR、eGFR 及血脂联素相关 ( $P$  均 < 0.05)。**结论** 尿脂联素与糖尿病肾病的严重程度呈正相关。

**【关键词】** 尿脂联素; 尿微量白蛋白/肌酐; HbA1c; 糖尿病肾病

**基金项目:** 开封市 2014 年社会发展科技攻关计划项目 (1403040)

**Relationship between urinary adiponectin and the severity of diabetic nephropathy** Li Aiqin, Lin Liping, Wang Jun, Li Yuxiang, Ren Xin. Department of Endocrinology, The Central Hospital of Kaifeng City, Kaifeng 475000, China

Corresponding author: Li Aiqin, Email: ky20081023@sina.com

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between urinary adiponectin and the severity of diabetic nephropathy. **Methods** A total of 150 patients with type 2 diabetes mellitus were divided into three groups based on urinary albumin/creatinine (ACR): normal albuminuria group (ACR < 30 mg/g), microalbuminuria group (ACR 30-300 mg/g), macroalbuminuria group (ACR > 300 mg/g), with 50 cases in each group. Meanwhile, 30 healthy people were chosen as control group. Fasting blood glucose (FBG), HbA1c, serum creatinine, albumin, triglycerides, total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were measured by automatic biochemical analyzer. Plasma and urinary adiponectin concentrations were measured by enzyme linked immuno-sorbent assay. **Results** The levels of serum and urinary adiponectin, as well as HbA1c were increased gradually in control group, normal albuminuria group, microalbuminuria group and macroalbuminuria group, and the differences were statistically significant between groups ( $F = 62.46, 65.26, 5.37$ , all  $P < 0.05$ ). Serum creatinine increased with the increase of urinary protein, and the difference were statistically significant between microalbuminuria group, macroalbuminuria group and control group ( $F = 8.25, P < 0.05$ ); no difference was found between microalbuminuria group, macroalbuminuria group and normal albuminuria group

( $P > 0.05$ ). With the decrease of proteinuria, estimated glomerular filtration rate (eGFR) increased ( $F = 54.67$ ,  $P < 0.01$ ). Pearson correlation analysis showed that urinary adiponectin was positively correlated with serum creatinine, ACR, serum adiponectin, and HbA1c ( $r = 0.66, 0.61, 0.62, 0.35$ , all  $P < 0.05$ ), and was negatively correlated with eGFR ( $r = -0.71$ ,  $P < 0.01$ ). Multiple stepwise regression analysis showed that urinary adiponectin was associated with serum creatinine, HbA1c, ACR, eGFR and serum adiponectin (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Urinary adiponectin level is positively correlated with the severity of diabetic nephropathy.

**【Key words】** Urinary adiponectin; Urinary albumin/creatinine; HbA1c; Diabetic nephropathy

**Fund program:** Science and Technology Key Project of the Social Development of Kaifeng in 2014 (1403040)

依据 2014 年糖尿病肾病诊治指南,目前临床多采用微量白蛋白尿进行糖尿病肾病的诊断,而尿蛋白的出现提示已进展至糖尿病肾病Ⅲ期。许多研究发现,血脂联素与糖尿病肾病的病变程度相关,而有关尿脂联素与糖尿病肾病关系的研究相对较少。本研究通过分析尿脂联素与尿微量白蛋白/肌酐(ACR)及估算的肾小球滤过率(eGFR)的相关性,探讨尿脂联素对糖尿病肾病患者病变程度的预测价值。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象与分组 选取 2013 年 11 月—2015 年 5 月在开封市中心医院内分泌科住院的患者共 150 例,均符合 WHO 关于 2 型糖尿病的诊断标准;每组均为 50 例,年龄 40 ~ 60 岁。根据 ACR 将患者分为 3 组,正常白蛋白尿组: ACR  $< 30$  mg/g,其中男、女各 25 例;微量白蛋白尿组: ACR  $30 \sim 300$  mg/g,其中男 24 例,女 26 例;大量白蛋白尿组: ACR  $> 300$  mg/g,其中男、女各 25 例。选取 30 名同期本院健康体检者作对照组,均排除各种急、慢性感染性疾病,酮症,非糖尿病性肾脏疾病,肝脏疾病,Graves 病,使用影响尿白蛋白排泄的药物及肿瘤等。以上研究经过医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 测量身高、体重、腰围、臀围、血压,计算体重指数、腰臀比。

1.2.2 标本收集 所有研究对象在隔夜禁食 10 ~ 12 h 后于次日清晨 6:00 抽取静脉血 6 ml。留取血及 6:00 ~ 8:00 的随机尿液标本置于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱保存,备用。

1.2.3 检测方法 应用全自动生化分析仪检测血糖及血脂等生化指标,包括空腹血糖、HbA1c、肌酐、白蛋白、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇等。

采用韩国 DFI CO., LTD 生产的 Cybow Resder 720 尿液分析仪,应用于化学方法测定 ACR;应用美国伯腾 ELX-800 酶标仪,采用酶联免疫吸附法测定血、尿脂联素水平。脂联素检测试剂盒(货号为 CSB-E07270)由武汉华美生物制品公司提供。测定的尿脂联素均用尿肌酐校正。同时应用 Cockcroft-Gault 公式评估 eGFR:男性:肌酐清除率( $\text{Ccr}$ , ml/min) =  $(140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg}) / 72 \times \text{血肌酐}(\text{mg/dl})$ ;女性: $\text{Ccr}(\text{ml/min}) = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg}) / 85 \times \text{血肌酐}(\text{mg/dl})$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较用  $t$  检验;多组间的比较采用单因素方差分析,各因素相关性分析采用 Pearson 法,尿脂联素与多因素之间的关系采用多元逐步回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料比较 4 组年龄、体重指数、腰臀比、舒张压、总胆固醇、甘油三酯及高密度脂蛋白-胆固醇、白蛋白差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。大量白蛋白尿组收缩压、低密度脂蛋白-胆固醇均高于正常白蛋白尿组及对照组( $P$  均  $< 0.05$ ),HbA1c 在对照组、正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组及大量白蛋白尿组中依次升高( $P < 0.05$ );空腹血糖及血肌酐亦随着白蛋白尿的升高而升高,微量白蛋白尿组及大量白蛋白尿组及对照组组间比较,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ),微量白蛋白尿组及大量白蛋白尿组与正常白蛋白尿组之间比较血肌酐水平的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

2.2 各组血、尿脂联素水平及 eGFR 的比较 血、尿脂联素水平在对照组、正常白蛋白尿、微量白蛋白尿及大量白蛋白尿组中依次升高( $P < 0.01$ );而 eGFR 则依次降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),见表 2。

2.3 相关性分析 *Pearson* 分析显示,尿脂联素与肌酐、ACR、血脂联素、HbA1c 呈正相关 ( $r=0.66, 0.61, 0.62, 0.35, P$  均  $<0.05$ ), 与 eGFR 呈负相关 ( $r=-0.71, P<0.01$ )。以尿脂联素为因变量,以患者一般生化指标、尿白蛋白及肾功能等指标为自变量,采用多元逐步回归分析发现,尿脂联素与年龄、收缩压、血肌酐、HbA1c、低密度脂蛋白-胆固醇、ACR、eGFR 及血脂联素相关 ( $P$  均  $<0.05$ )。校正年龄、收缩压及低密度脂蛋白-胆固醇,发现尿脂联素依然与肌酐、HbA1c、ACR、eGFR 及血脂联素相关 ( $P$  均  $<0.05$ ), 见表 3。

### 3 讨论

血脂联素水平随着肾病的加重而升高,是判

断糖尿病肾病严重程度的指标<sup>[14]</sup>。至于尿脂联素与糖尿病肾病的关系研究较少,还存在争议,衡量糖尿病肾病的方法不一,有的以 24 h 尿白蛋白排泄率来衡量糖尿病肾病的严重程度。由于 24 h 尿液收集不便,本研究通过留取随机尿检测尿脂联素水平,进而评估糖尿病肾病患者病变的严重程度,应用 ACR 来衡量糖尿病肾病的严重程度,用尿肌酐来校正尿白蛋白结果,使结果更准确可靠;采用多元逐步回归分析影响尿脂联素的相关因素,同时与尿白蛋白、血肌酐及 eGFR 进行比较发现,尿脂联素可能是判断糖尿病肾病严重程度的又一个新的生物学指标,因此可通过动态观察尿脂联素的水平,进一步明确糖尿病肾病的进展。

表 1 4 组受试者一般资料的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	WHR	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
对照组	30	49.53 ± 7.78	24.96 ± 4.51	0.79 ± 0.03	112.31 ± 16.47	75.13 ± 7.24	1.70 ± 0.74	4.66 ± 0.88
正常白蛋白尿组	50	49.21 ± 8.13	25.24 ± 4.83	0.78 ± 0.05	111.22 ± 18.83	74.83 ± 8.04	1.70 ± 1.03	4.65 ± 1.03
微量白蛋白尿组	50	50.32 ± 7.96	25.83 ± 4.38	0.80 ± 0.04	115.84 ± 15.51	74.13 ± 6.74	1.71 ± 0.77	4.67 ± 0.81
大量白蛋白尿组	50	49.63 ± 7.49	24.83 ± 3.76	0.79 ± 0.06	133.96 ± 17.61 <sup>ac</sup>	75.16 ± 8.14	1.69 ± 0.72	4.62 ± 0.95
<i>F</i> 值		0.08	1.23	0.57	3.67	0.73	0.32	0.11
<i>P</i> 值		0.09	0.08	0.12	0.04	0.06	0.14	0.28

组别	例数	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	ALB (g/L)	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	Scr (μmol/L)
对照组	30	2.55 ± 0.73	1.06 ± 0.21	43.19 ± 7.92	6.43 ± 1.74	5.43 ± 0.54	62.34 ± 16.74
正常白蛋白尿组	50	2.53 ± 0.81	1.05 ± 0.22	42.82 ± 5.23	7.23 ± 2.71	7.43 ± 1.95 <sup>a</sup>	67.35 ± 18.13
微量白蛋白尿组	50	2.79 ± 0.62	1.06 ± 0.17	42.55 ± 7.61	7.36 ± 2.45 <sup>a</sup>	8.72 ± 2.91 <sup>ac</sup>	73.25 ± 23.01 <sup>a</sup>
大量白蛋白尿组	50	3.64 ± 0.84 <sup>ac</sup>	1.08 ± 0.32	41.46 ± 8.12	8.15 ± 3.52 <sup>ac</sup>	9.43 ± 2.56 <sup>ace</sup>	81.34 ± 16.63 <sup>ac</sup>
<i>F</i> 值		7.24	0.65	0.81	7.64	5.37	8.25
<i>P</i> 值		0.04	0.06	0.12	0.04	0.03	0.02

注:1 mmHg = 0.133 kPa; BMI: 体重指数; WHR: 腰臀比; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; ALB: 白蛋白; FBG: 空腹血糖; Scr: 血肌酐; 与对照组相比, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与正常白蛋白尿组相比, <sup>c</sup> $P<0.05$ ; 与微量白蛋白尿组相比, <sup>e</sup> $P<0.05$

表 2 4 组受试者脂联素及 eGFR 的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血脂联素 (μg/g)	尿脂联素/肌酐 (μg/g)	eGFR [ml/(min · 1.73m <sup>2</sup> )]
对照组	30	4.16 ± 2.43	0.22 ± 0.18	123.50 ± 10.84
正常白蛋白尿组	50	11.82 ± 2.56 <sup>a</sup>	0.39 ± 0.30 <sup>a</sup>	119.62 ± 11.24 <sup>a</sup>
微量白蛋白尿组	50	37.45 ± 10.29 <sup>bd</sup>	4.80 ± 3.41 <sup>bd</sup>	78.53 ± 8.84 <sup>bd</sup>
大量白蛋白尿组	50	76.31 ± 13.47 <sup>bdf</sup>	8.71 ± 6.32 <sup>bdf</sup>	61.21 ± 8.68 <sup>bdf</sup>
<i>F</i> 值		62.46	65.26	56.47
<i>P</i> 值		0.005	0.001	0.001

注:eGFR: 估算的肾小球滤过率; 与对照组相比, <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ ; 与正常白蛋白尿组相比, <sup>d</sup> $P<0.01$ ; 与微量白蛋白尿组相比, <sup>f</sup> $P<0.01$

表 3 尿脂联素与相关指标的多元逐步回归分析

指标	Beta	Std. Error	Std. Beta	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
常量	0.645	8.343		2.315	0.037
血肌酐	0.121	0.052	0.251	2.401	0.022
HbA1c	0.278	0.051	0.243	2.219	0.039
ACR	0.014	0.008	0.281	5.246	0.001
eGFR	-0.017	0.011	-0.261	-3.246	0.003
血脂联素	0.021	0.017	0.360	4.138	0.002

注: ACR: 尿微量白蛋白/肌酐; eGFR: 估算的肾小球滤过率

本研究发现尿脂联素水平与HbA1c呈正相关,与Jorsal等<sup>[5]</sup>结果不符,可能受病例数及其他因素影响有关,有待扩大样本量进一步研究。

既往研究表明,终末期肾病肌酐水平明显升高时尿脂联素水平升高,证明尿脂联素是肾脏功能受损的标志物<sup>[6-7]</sup>。本研究发现尿脂联素水平随尿白蛋白的增加而增加,与尿白蛋白呈正相关,而与eGFR呈负相关,并且发现微量白蛋白尿出现时,eGFR已经下降,因此,对早期发现糖尿病肾病及糖尿病肾病进展的评估还需要大量的临床研究。Jeon等<sup>[8]</sup>研究发现,微量白蛋白尿组的尿脂联素水平高于正常对照组,尿脂联素与ACR呈正相关。

本研究入选者血糖、HbA1c及血脂等指标均是刚住院时的检测值,没有纳入血糖控制良好与血糖控制非常差的患者,由于收集肌酐水平升高的患者数量较少,无法进行统计学分析,因此未设肾功能衰竭组,这些可能会对结果的判断产生误差,结果可能有一定的局限性,需要进一步工作补充。

本研究提示,判断糖尿病患者肾脏病变时应综合考虑尿白蛋白、血糖、尿脂联素等多种因素,尿脂联素水平的升高,意味着肾功能开始异常,需要引起高度关注。

## 参 考 文 献

[1] Habeeb NM, Youssef OI, Saab AA, et al. Adiponectin as a marker

of complications in type 1 diabetes[J]. Indian Pediatr, 2012, 49 (4): 277-280.

- [2] Hellemons ME, Kerschbaum J, Bakker SJ, et al. Validity of biomarkers predicting onset or progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review[J]. Diabet Med, 2012, 29(5): 567-577. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03437.x.
- [3] Kacso IM, Trifa AP, Popp RA, et al. Association of 276G > T adiponectin gene polymorphism to plasma adiponectin and albuminuria in type 2 diabetic patients[J]. Int Urol Nephrol, 2012, 44(6): 1771-1777. DOI: 10.1007/s11255-011-0118-4.
- [4] Lenghel AR, Kacso IM, Bondor CI, et al. Intercellular adhesion molecule, plasma adiponectin and albuminuria in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 95(1): 55-61. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.08.028.
- [5] Jorsal A, Petersen EH, Tarnow L, et al. Urinary adiponectin excretion rises with increasing albuminuria in type 1 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2013, 27(6): 604-608. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.06.008.
- [6] Panduru NM, Saraheimo M, Forsblom C, et al. Urinary adiponectin is an independent predictor of progression to end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy[J]. Diabetes Care, 2015, 38(5): 883-890. DOI: 10.2337/dc14-2276.
- [7] Yu Y, Bao BJ, Fan YP, et al. Changes of adiponectin and its receptors in rats following chronic renal failure[J]. Ren Fail, 2014, 36(1): 92-97. DOI: 10.3109/0886022X.2013.830975.
- [8] Jeon WS, Park JW, Lee N, et al. Urinary adiponectin concentration is positively associated with micro- and macro-vascular complications[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 137. DOI: 10.1186/1475-2840-12-137.

(收稿日期: 2015-07-25)

(上接第 232 页)

- [4] Eskelinen E, Lepäntalo M, Hietala EM, et al. Lower limb amputations in Southern Finland in 2000 and trends up to 2001[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2004, 27(2): 193-200.
- [5] Abel S, Hundhausen C, Mentlein R, et al. The transmembrane CXC-chemokine ligand 16 is induced by IFN-gamma and TNF-alpha and shed by the activity of the disintegrin-like metalloproteinase ADAM10[J]. J Immunol, 2004, 172(10): 6362-6372.
- [6] Hofnagel O, Luechtenborg B, Plenz G, et al. Expression of the novel scavenger receptor SR-PSOX in cultured aortic smooth muscle cells and umbilical endothelial cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(4): 710-711.
- [7] Wågsäter D, Olofsson PS, Norgren L, et al. The chemokine and scavenger receptor CXCL16/SR-PSOX is expressed in human vascular smooth muscle cells and is induced by interferon gamma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 325(4): 1187-1193.
- [8] Minami M, Kume N, Shimaoka T, et al. Expression of SR-PSOX, a novel cell-surface scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized LDL in human atherosclerotic lesions[J]. Arterioscler

Thromb Vasc Biol, 2001, 21(11): 1796-1800.

- [9] Galkina E, Harry BL, Ludwig A, et al. CXCR6 promotes atherosclerosis by supporting T-cell homing, interferon-gamma production, and macrophage accumulation in the aortic wall[J]. Circulation, 2007, 116(16): 1801-1811.
- [10] Hofnagel O, Engel T, Severs NJ, et al. SR-PSOX at sites predisposed to atherosclerotic lesion formation mediates monocyte-endothelial cell adhesion[J]. Atherosclerosis, 2011, 217(2): 371-378. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.021.
- [11] Yamauchi R, Tanaka M, Kume N, et al. Upregulation of SR-PSOX/CXCL16 and recruitment of CD8<sup>+</sup> T cells in cardiac valves during inflammatory valvular heart disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(2): 282-287.
- [12] Borst O, Münzer P, Gatidis S, et al. The inflammatory chemokine CXC motif ligand 16 triggers platelet activation and adhesion via CXC motif receptor 6-dependent phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling[J]. Circ Res, 2012, 111(10): 1297-1307. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.276444.

(收稿日期: 2015-10-22)