

同型半胱氨酸及尿蛋白肌酐比与糖尿病肾病的关系

贾楠, 王连英, 张雅静, 赵翠伶, 王京京, 孙琛, 李玉凤

(首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院内分泌科, 北京 101200)

【摘要】目的: 本研究拟观察糖尿病肾病患者合并不同程度肾脏损害时, 机体血清同型半胱氨酸(Hcy)与尿白蛋白/肌酐比值(UACR)的水平, 并分析其与糖尿病肾病中肾脏损害的关系。**方法:** 选取 400 例糖尿病肾病患者为研究对象(糖尿病肾病组); 200 例单纯 2 型糖尿病患者为对照组(2 型糖尿病组)。对比两组患者血清 Hcy 与 UACR 的水平。参照肾小球滤过率(GFR)相关标准分组(将 G1、G2 期纳入早期糖尿病肾病组, G3-G5 期纳入晚期糖尿病肾病组), 对比两组患者年龄、性别等一般资料及血清 Hcy 与 UACR 水平。经二元回归分析后, 将 P 值放宽至 < 0.1 , 将符合条件的因素同时纳入作为自变量, 经 Logistic 回归分析上述指标与 GFR 水平的相关性。**结果:** 与单纯 2 型糖尿病组患者相比, 糖尿病肾病组患者血清 Hcy 与 UACR 水平较高 ($P < 0.05$); 两组其他一般资料无统计学差异 ($P > 0.05$); 经 Logistic 回归分析显示, 2 型糖尿病患者血清 Hcy 及 UACR 水平与肾损伤有关 ($OR = 1.577, 95\% CI: 1.320 \sim 1.738, P < 0.05$; $OR = 1.031, 95\% CI: 1.024 \sim 1.038, P < 0.05$); 晚期糖尿病肾病组患者血清 Hcy 及 UACR 水平高于早期糖尿病肾病组患者, GFR 水平低于早期糖尿病肾病组患者 ($P < 0.05$); 经双变量 Spearman 直线相关性检验显示, 血清 Hcy 及 UACR 水平与糖尿病肾病患者肾损伤程度(GFR 水平)均呈负相关 ($r = -0.468, -0.719, P < 0.05$)。**结论:** 糖尿病肾病患者血清 Hcy 及 UACR 水平与肾脏损害(GFR 水平)密切相关。

【关键词】 糖尿病肾病; 血清同型半胱氨酸; 尿白蛋白/肌酐比值

【中图分类号】 R587.2 **【文献标志码】** A

Relationship between serum Hcy, urinary albumin/creatinine ratio and renal damage in patients with diabetic nephropathy

JIA Nan, WANG Lian-ying, ZHANG Ya-jing, ZHAO Cui-ling, WANG Jing-jing, SUN Chen, LI Yu-feng

(Department of Endocrinology, Pinggu Hospital, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 101200, China)

【Abstract】Objective: This study was to observe the levels of serum homocysteine (Hcy) and urinary albumin/creatinine ratio (UACR) in diabetic nephropathy patients with different degrees of kidney damage, and to analyze the relationship between the two and kidney damage in diabetic nephropathy. **Methods:** The serum levels of Hcy and UACR in 400 patients with diabetic nephropathy and 200 patients with type 2 diabetes were compared retrospectively. Referring to the glomerular filtration rate (GFR) related standard groups (G1 and G2 stages were included in the early diabetic nephropathy group, and G3-G5 stages were included in the advanced diabetic nephropathy group), the general data such as age, gender and serum Hcy and UACR levels of the two groups were compared. After binary regression analysis, the P -value was reduced to < 0.1 . The eligible factors were included as independent variables, and the correlation between the above indicators and GFR level was analyzed by Logistic regression. **Results:** Compared with type 2 diabetes group, the serum Hcy and UACR levels in diabetic nephropathy group were higher ($P < 0.05$). There was no significant difference in other baseline data between the two groups ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that serum Hcy and UACR levels in type 2 diabetes patients were correlated with kidney injury ($OR = 1.577, 95\% CI: 1.320 \sim 1.738, P < 0.05$; $OR = 1.031, 95\% CI: 1.024 \sim 1.038, P < 0.05$). Serum Hcy and UACR levels in advanced diabetic nephropathy group were higher than those in early diabetic nephropathy group, and GFR levels were lower than those in early diabetic nephropathy group ($P < 0.05$). The results of bivariate Spearman linear correlation test showed that serum Hcy and UACR levels were negatively correlated with renal injury (GFR level) in diabetic nephropathy patients ($r = -0.468, -0.719, P < 0.05$). **Conclusion:** Serum Hcy and UACR levels are closely related to renal damage (GFR level) in diabetic nephropathy patients.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Serum homocysteine; Urinary albumin/creatinine

糖尿病肾病是 2 型糖尿病患者重要微血管病变 之一, 发病机制繁冗, 若不及时干预, 病情肆意进展,

肾功能不断恶化,最终诱发终末期肾病^[1]。由此可见探寻早期反映患者肾脏损害的生物学指标,对指导临床对糖尿病肾病患者的早期干预,延缓病情进展及改善预后十分有必要。研究^[2-3]显示,尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin/creatinine, UACR)目前已作为糖尿病肾病患者早期诊断的重要靶点。血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)在介导氧化应激反应、微血管内皮细胞损伤及微炎症方面具有重要价值,其在体内水平受胰岛素与糖代谢状态干扰,故推测血清 Hcy 在糖尿病肾病进展方面也存在一定的参与作用^[4]。目前同时探寻血清 Hcy 及 UACR 在糖尿病肾病患者肾脏损害方面的研究较少。鉴于此,本研究拟观察糖尿病肾病患者合并不同程度肾脏损害时,机体血清 Hcy 及 UACR 的水平,并分析上述两者在糖尿病肾脏损害中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2021 年 12 月首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院收治的 400 例糖尿病肾病患者为研究对象(糖尿病肾病组),其中男性 198 例,女性 202 例;选取同时期内收治的 200 例单纯 2 型糖尿病患者为对照组,其中男性 107 例,女性 93 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1) 2 型糖尿病患者符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[5]中相关诊断;(2) 糖尿病肾病符合《糖尿病肾脏病诊治专家共识》^[6]中相关诊断:指由糖尿病所致的慢性肾脏病,主要表现为尿白蛋白/肌酐比值 ≥ 30 mg/g 和(或)估算的肾小球滤过率 < 60 mL/min,且持续超过 3 个月;(3) 纳入对象的一般资料及本次实验涉及实验室相关检查结果均保存完善,且本研究均严格遵照医学伦理委员会规定。排除标准:(1) 合并其他肾脏疾病,如原发性肾小球肾炎、泌尿系统疾患等;(2) 合并可能影响血清 Hcy 水平的其他疾病,如自身免疫性疾病、恶性肿瘤等;(3) 合并精神疾患影响研究开展。

1.2 方法

1.2.1 血清 Hcy、UACR 检查方法 抽取空腹静脉血,高速离心(3 000 r/min,半径 20 cm,10 ~ 15 min)后取上层清液,使用全自动生物化学设备(贝克曼 AU 5 800)检测血清 Hcy。UACR:送检清晨尿标本,采用酶法检测尿肌酐,免疫散射比浊法检测尿白蛋白,UACR ≥ 30 mg/g 视为异常。

1.2.2 分组方法 依据文献^[7]中的分期标准:GFR ≥ 90 mL/min 为 G1 期,60 ~ 89 mL/min 为 G2 期,30

~ 59 mL/min 为 G3 期,15 ~ 29 mL/min 为 G4 期, < 15 mL/min 为 G5 期。本研究中将 G1、G2 期纳入早期糖尿病肾病组,G3 ~ G5 期纳入晚期糖尿病肾病组。2006 年我国 eGFR 协作组制定的中国人的改良 MDRD 公式 $eGFR = 175 \times Scr^{-1.234} \times \text{年龄} - 0.179$ (女 $\times 0.79$)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行数据处理与分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;影响因素采用 Logistic 回归分析;血清 Hcy、UACR 水平与糖尿病肾病患者肾脏损害的关系用 Spearman 相关性检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分组情况

入组 400 例糖尿病肾病患者中,G1 期 102 例(25.50%),G2 期 110 例(27.50%),将 G1、G2 期患者纳入早期糖尿病肾病组($n = 212$);G3 期 74 例(18.50%),G4 期 68 例(17.00%),G5 期 46 例(11.50%),G3 ~ G5 期糖尿病肾病患者纳入晚期糖尿病肾病组($n = 188$)。

2.2 两组患者一般资料比较

与 2 型糖尿病组患者相比,糖尿病肾病组患者血清 Hcy 及 UACR 水平较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间其他资料对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

资料	2 型糖尿病组($n = 200$)	糖尿病肾病组($n = 400$)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.003	0.954
男	107(53.50)	198(49.50)		
女	93(46.50)	202(50.50)		
年龄(岁)	49.22 \pm 11.95	60.87 \pm 11.32	1.014	0.311
BMI(kg/m ²)	27.12 \pm 3.80	25.98 \pm 3.93	1.554	0.121
FC(ng/mL)	2.30 \pm 1.13	2.48 \pm 1.35	1.623	0.105
HDL-C(mmol/L)	1.35 \pm 0.41	1.32 \pm 0.36	0.918	0.359
LDL-C(mmol/L)	3.02 \pm 0.80	3.08 \pm 0.98	0.750	0.454
Hcy(μ mol/L)	9.52 \pm 2.42	15.91 \pm 4.85	17.566	< 0.001
UACR(mg/g)	28.12 \pm 3.16	305.42 \pm 8.69	436.913	< 0.001
SCr(μ mol/L)	93.12 \pm 10.02	91.58 \pm 9.98	1.779	0.076
HbA1c(%)	7.83 \pm 0.56	7.75 \pm 0.52	1.731	0.084

2.3 影响 2 型糖尿病患者合并肾损伤因素的 Logistic 回归分析

将 2 型糖尿病患者是否合并肾损伤情况作为因变量(1 = 合并,0 = 未合并),将表 1 中有统计学差异的变量作为自变量(均为连续变量),经二元 Lo-

gistic 回归分析显示,2 型糖尿病患者血清 Hcy 及 UACR 水平与患者发生肾损伤有关($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 影响 2 型糖尿病患者合并肾损伤因素的 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
常量	-9.406	1.311	48.981	<0.001	0.000	-
Hcy	0.456	0.091	25.154	<0.001	1.577	1.320 ~ 1.738
UACR	0.030	0.003	79.186	<0.001	1.031	1.024 ~ 1.038

2.4 两组糖尿病肾病患者相关指标水平对比

与早糖尿病肾病患者比较,晚期糖尿病肾病患者血清 Hcy 及 UACR 水平较高,GFR 水平较低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 血清 Hcy 及 UACR 与糖尿病肾病患者肾脏损害的相关性分析

经双变量 Spearman 相关性检验显示,血清 Hcy

及 UACR 水平与糖尿病肾病患者肾损伤(GFR 水平)均呈负相关($r = -0.468$ 、 -0.719 , $P < 0.05$)。见表 4 及图 1。

表 3 两组糖尿病肾病患者相关指标对比($\bar{x} \pm s$)

指标	GFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	UACR(mg/g)
早期糖尿病肾病组($n=212$)	140.35 ± 8.65	13.58 ± 3.52	195.25 ± 10.63
晚期糖尿病肾病组($n=188$)	74.42 ± 6.85	18.57 ± 4.12	308.45 ± 12.35
t 值	83.774	13.061	98.512
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 血清 Hcy 与 UACR 与糖尿病肾病患者肾脏损害的相关性分析

指标	r 值(P 值)		
	GFR	Hcy	UACR
GFR	-	-0.468 (<0.001)	-0.719 (<0.001)
Hcy	-0.468 (<0.001)	-	0.488 (<0.001)
UACR	-0.719 (<0.001)	0.488 (<0.001)	-

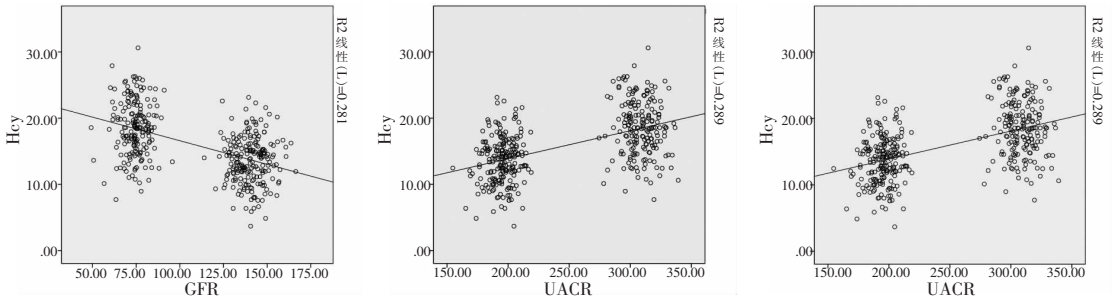


图 1 血清 Hcy 及 UACR 与糖尿病肾病患者肾脏损害的相关性分析

A. 糖尿病肾病患者 GFR 与血清 Hcy 水平的相关性散点图;B. 糖尿病肾病患者 GFR 与 UACR 的相关性散点图;C. 糖尿病肾病患者 UACR 与血清 Hcy 水平的相关性散点图。

3 讨论

糖尿病是一种以慢性高血糖为特征的全身代谢性疾病,可引起大血管及微血管病变,前者是指心、脑及外周动脉血管的病变,后者主要是指肾脏、视网膜微血管病变^[8]。糖尿病肾病发病机制复杂,病程进展迅速,因肾脏具有强大的代偿功能,当患者临床症状发生或出现实验室指标异常时,提示患者有可能已经进入肾功能损害的中晚期,此时,肾功能损害是不可逆的。临床上糖尿病肾病诊断相对难度较大,甚至需要病理穿刺活检,但因糖尿病原发疾病与患者个体需求等各方面原因,导致该种诊断方法开展受限^[9-10]。故在糖尿病肾病早期予以准确评估及有效干预,对指导患者临床治疗,促进预后尤为必要。

Hcy 是甲硫氨酸中间产物,叶酸、维生素 B12 是 Hcy 代谢过程中重要辅助因子,被认为是引起血管损伤、动脉粥样硬化的重要氨基酸^[11]。有学

者^[12]认为,Hcy 与 DM 的发生发展密切相关,且很有可能参与糖尿病血管并发症的发展过程。Perlmutter 等^[13]指出 Hcy 水平是动脉粥样硬化的危险因素,与 2 型糖尿病大血管病变密切相关,且多个国内外研究^[14]中已指出,Hcy 水平与糖尿病肾病的相关性。本研究显示,与 2 型糖尿病组患者相比,糖尿病肾病患者血清 Hcy 与 UACR 水平较高,提示血清 Hcy、UACR 可能与糖尿病患者发生肾损伤有关。分析原因可能为:血清 Hcy 在机体内主要经由转硫、再甲基化两种途径代谢,当上述两种途径代谢异常时,血清中 Hcy 即出现异常增高^[15]。当个体罹患糖尿病后,血糖水平持续升高,胰岛素缺乏,导致胱硫醚 β 合成酶及四氢叶酸还原酶活性降低,导致血清 Hcy 升高;在糖尿病疾病进展中,糖代谢紊乱,诱发肾脏退行性病变,毛细血管间肾小球硬化症,增加血清 Hcy 表达;血清 Hcy 在血液中氧化,高表达血清 Hcy 生成的过剩氧化剂,损害微血管内皮细胞,影响凝血因子功能,脂肪堆积在血管壁诱发小动脉

血管栓塞,刺激细胞中炎症因子分泌增多,加重血管壁与血管内皮损伤,另外血清 Hcy 还可导致微血管中平滑肌细胞增殖,进而加速微血管损伤,诱发并加重患者糖尿病肾病损害^[16-19]。尿白蛋白属于中分子量的蛋白质,一般情况下,诸多白蛋白无法通过,但糖尿病肾病患者因免疫、代谢等异常,造成滤过膜负电荷减少,静电排斥力下降,机械屏障损害,导致白蛋白漏出,继而出现蛋白尿,但需要注意的是,尿白蛋白会受患者进食、情绪等诸多因素干扰,稳定性不理想,故单纯依赖尿白蛋白评估患者肾功能,特异性较低^[20]。肌酐属于小分子物质,在经过肾小球时被重吸收的量很少,每日肌酐生成量相对稳定,因此本研究采用尿白蛋白与肌酐比值来校正单纯尿白蛋白稳定性差的不足。Logistic 回归分析显示,2 型糖尿病患者血清 Hcy 及 UACR 水平与肾脏损伤有关。

本研究显示,晚期糖尿病肾病组患者血清 Hcy 与 UACR 水平高于早期糖尿病肾病组患者,GFR 水平低于早期糖尿病肾病组患者;经双变量 Spearman 相关性检验显示,血清 Hcy 及 UACR 水平与糖尿病肾病患者肾脏损害(GFR 水平)均呈负相关,提示临床中积极干预糖尿病肾病患者血清 Hcy 及 UACR 水平利于延缓肾脏损害。

综上,血清 Hcy 及 UACR 水平与糖尿病肾病患者肾脏损害(GFR 水平)密切相关,临床中需定期检测血清 Hcy 及 UACR 水平,利于评估患者肾脏损害程度及延缓糖尿病肾病的进展。

参考文献

- [1] Lee MC, Lee CH, Chang LY, *et al.* Association of metformin use with end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a nationwide cohort study under the pay-for-performance program [J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2019, 59 (11): 1443 - 1452.
- [2] Shao DR, Zhou Y. Efficacy of dialysis for the treatment of patients with diabetic nephropathy: study protocol [J]. *Medicine*, 2019, 98 (47): e17923.
- [3] 张雪辰,王镁.尿白蛋白/尿肌酐比值与 2 型糖尿病患者颈动脉硬化斑块形成的相关性[J]. *广西医学*, 2019, 41 (2): 190 - 192.
- [4] 陈文倩,王晓雪,刘慧芳,等. 2 型糖尿病肾病及非肾病患者同型半胱氨酸及叶酸等 9 种维生素水平分析[J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55 (14): 1154 - 1157.
- [5] 陆菊明.《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》读后有感[J].

- 中华糖尿病杂志, 2021, 13 (4): 301 - 304.
- [6] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖尿病肾脏病诊治专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100 (4): 247 - 260.
- [7] 闫璞,张宁,李同侠,等. 24 h 尿微量白蛋白定量与尿微量白蛋白/肌酐比值在糖尿病肾脏病中的相关性研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020, 21 (5): 413 - 415.
- [8] Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease [J]. *Future Cardiology*, 2018, 14 (6): 491 - 509.
- [9] Zhu FX, Wu HL, Chen JX, *et al.* Dysregulation of microRNA-181b and TIMP3 is functionally involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234 (10): 18963 - 18969.
- [10] 张秀华,曹式丽. 糖尿病肾病的发病机制研究进展[J]. *医学综述*, 2019, 25 (6): 1212 - 1216.
- [11] 陈明,谭强. 高尿酸血症及高同型半胱氨酸血症干预治疗对急性心肌梗死患者预后的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33 (1): 47 - 49.
- [12] Wang YS, Ye J, Yang X, *et al.* Association of retinol binding protein-4, cystatin C, homocysteine and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *Archives of Medical Science: AMS*, 2019, 15 (5): 1203 - 1216.
- [13] Perlmutter JL, Forbes LT, Krysan DJ, *et al.* Repurposing the antihistamine terfenadine for antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 57 (20): 8540 - 8562.
- [14] Muzurović E, Kraljević I, Solak M, *et al.* Homocysteine and diabetes: role in macrovascular and microvascular complications [J]. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2021, 35 (3): 107834.
- [15] 马运贤. 2 型糖尿病肾病患者血浆同型半胱氨酸胱抑素 C 水平的变化及临床意义[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19 (5): 782 - 783.
- [16] 代俊伟,唐晓磊. 血清中 CysC, RBP, Hcy, CRP 水平与糖尿病肾病分期相关性研究[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2020 (3): 385 - 388.
- [17] 黄河祥. 2 型糖尿病肾病患者同型半胱氨酸水平与胰岛素抵抗的关系探讨[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19 (19): 3339 - 3340.
- [18] 陈璐,张洁,熊健哲,等. 2 型糖尿病肾病患者同型半胱氨酸水平与胰岛素抵抗的关系讨论[J]. *河北医学*, 2019, 25 (1): 111 - 115.
- [19] 郝娟,段玉敏,郭晓宁. 血清 CRP, Hcy 与糖尿病肾病患者尿蛋白/肌酐比值的相关性及临床意义[J]. *医学临床研究*, 2019, 36 (6): 1176 - 1178.
- [20] 余洁,刘艺文,马明磊,等. 1 型糖尿病患者尿酸与尿微量白蛋白及肾小球滤过率相关性研究[J]. *中国医刊*, 2019, 54 (4): 375 - 378.

(收稿日期:2023-09-05

修回日期:2023-10-19)