

匿,从诊断糖尿病到尿常规中出现蛋白尿,一般需要 5~10 年^[1],这一点与本研究结果中提示病程是其危险因素相吻合,而此时肾脏的病理改变已不可逆,即使严格控制代谢指标也不能控制肾病的发展进程,故早期预防极为重要。本研究显示糖尿病肾病与 HbA1c 无相关,也就是说严格控制高血糖并不能延缓糖尿病肾病的发生、发展,这在一些文献中也有证实^[2],故尤其是对于老年患者须要适当控制血糖,避免低血糖的危害。

大量研究表明,糖尿病患者体内存在凝血、纤溶功能及血小板活性异常,呈血液高凝状态,患者血浆 FIB 水平会明显升高^[3-4]。FIB 是肝脏合成的体内一种重要的凝血因子,在机体主要参与凝血功能,转化为纤维蛋白形成血栓并促使血小板的聚集^[5],导致纤溶抑制,其水平升高可导致血液中蛋白含量增加,从而使血液黏度增加,进而改变血管内皮细胞的切变力,同时其降解产物还可以直接损害血管壁^[6]。糖尿病患者血浆中 FIB 含量增加,导致糖尿病病人处于高渗状态,血液相对浓缩,黏滞性明显升高,使血液流动缓慢,微循环血液流动不畅,甚至发生闭塞,形成血栓,使局部组织缺血缺氧,微循环障碍^[7]。FIB 水平升高所致的血小板和血管内皮细胞功能损伤,血管通透性增加等病理变化,会促进微血管病变的发生与发展^[8-9]。FIB 是反映凝血亢进与纤溶活力下降的指标,是血栓形成的前体物质,临床表现为血栓形成倾向^[10],有利于肾小球内微血栓形成,同时作为急性时相反应蛋白,其增高预示着血管壁有炎症现象,可加速肾小球病变^[11]。而肾病综合征及慢性肾病患者(不论是否合并有慢性肾功能衰竭)均存在高凝状态,FIB 含量增高为其重要特征,纤维蛋白在肾小球的沉积是肾病患者最常见的病理变化,35%的病例会发生血栓形成^[12]。DN 患者在病变部位发生血栓或微血栓形成时也可使机体纤溶系统活性进一步加强^[13]。本研究结果提示 FIB 升高与糖尿病肾病的发生、发展关系密切,是其独立危险因素,可作为预测评估的重要指标之一,改善体内 FIB 含量对控制和治疗糖尿病肾病有着重要的意义。对 FIB 进行 ROC 曲线分析的结果提示,当 FIB>2.90 g/L 时发生 DN 的风险增加,适时对 FIB 进行干预有利于延缓 DN 的发生与发展。

值得注意的是,本研究结果提示糖尿病肾病患者的血尿酸水平升高,但 OR 值提示尿酸并不是糖尿病肾病的危险因素,这可能是由于糖尿病肾病患者肾脏功能减退,肾小管排泄尿酸的能力减退,从而使血尿酸升高。

总之,糖尿病患者的血液处于高凝状态,是导致糖尿病患者微血管病变的主要原因。因此,定期检查 FIB 对于了解患者病情发展,控制糖尿病肾病的发展有重要意义。对糖尿病患者的治疗应控制血糖,还应适度抗凝,改善微循环,从而延缓微血管病变的发生、发展。

参考文献:

- [1] 陈仁涉,高芳坤,魏洁.微量白蛋白尿的发生机理、预后及治疗[J].国外医学.临床生物化学与检验学分册,1997,18(4):156
- [2] 叶国强.糖化血红蛋白及血脂检测在Ⅱ型糖尿病肾病病程中的变化关系[J].实验与检验医学,2009,27(2):127
- [3] Coban E, Sari R, Ozdogan M, et al. Levels of plasma fibrinogen and d-dimer in patients with impaired fasting glucose[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2005,113(1):35
- [4] 李桂英.糖尿病患者血浆纤维蛋白原及 D-二聚体水平变化及意义[J].临床医学,2010,23(3):652
- [5] 阮森林,夏晴辉,丁成国.2 型糖尿病肾病患者超敏 CRP、纤维蛋白原及 D-二聚体水平变化的临床意义[J].中国卫生检验杂志,2012,22(6):1359
- [6] 王莉.2 型糖尿病患者血浆 D 二聚体及血浆纤维蛋白原监测的临床意义[J].检验医学与临床,2011,8(8):974
- [7] 姚颖,张蕾.2 型糖尿病患者血液流变学分析[J].中国慢性病预防与控制,2011,19(4):420
- [8] Sobel B E, Hardison R M, Genuth S, et al. Profibrinolytic, antithrombotic, and antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) trial[J]. Circulation, 2011,124(6):695
- [9] 王照峰,张虎,马红雨,等.2 型糖尿病微血管病变患者 D-二聚体、FIB 及 Lp(a)检测的临床意义[J].中国误诊学杂志,2012,12(5):1108
- [10] 王照峰,张虎,赵瑞敏,等.D-二聚体、FIB 检测 2 型糖尿病合并微血管病变时的临床意义[J].空军医学杂志,2012,28(3):132
- [11] 李春仙,史训忠.2 型糖尿病肾病患者血 D-二聚体、纤维蛋白原、C 反应蛋白水平的临床意义[J].检验医学,2010,25(2):107
- [12] 周立红,刘敏涓,石惠敏,等.慢性肾功能衰竭血液透析对纤维蛋白原的影响[J].中原医刊,2000,27(2):28
- [13] 苏景岩.2 型糖尿病患者血浆 D-二聚体、凝血四项指标变化的分析及临床意义[J].心血管病防治知识,2011,10(3):13

(2014-07-04 收稿)

文章编号 1006-8147(2015)01-0060-03

论著

血浆纤维蛋白原与糖尿病肾病的相关性研究

马静,赵立华,谢云

(天津医科大学代谢病医院神经内科,天津 300070)

摘要 目的:探讨2型糖尿病(T2DM)患者血浆纤维蛋白原(FIB)与糖尿病肾病(DN)的相关性。方法:选取T2DM患者541例,根据24h尿微量白蛋白(UMA)含量分为3组:D1~D3组。根据FIB水平分为4组:F1~F4组。结果:D1、D2、D3组间病程、甘油三酯(TG)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、FIB、高血压患病率差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。FIB与年龄、TG、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、Cr、UA、UMA、C反应蛋白(CRP)和高血压呈正相关(P 均 <0.05)。与F1组和F2组相比,F3组和F4组发生DN的风险增加(P 均 <0.05),校正相关因素后,虽然OR逐渐减少,但发生DN的风险仍然是增加的。对FIB进行ROC曲线分析,曲线下面积(AUC)为 0.624 ± 0.026 (95% CI 为 $0.574 \sim 0.675$), $P < 0.001$,最佳临界值为 2.90 g/L 。结论:T2DM患者FIB水平与DN具有相关性,FIB高水平可能是T2DM患者发生DN的危险因素。

关键词 糖尿病,2型;血浆纤维蛋白原;糖尿病肾病

中图分类号 R587.2

文献标志码 A

Relationship between plasma fibrinogen concentration and diabetic nephropathy

MA Jing, ZHAO Li-hua, XIE Yun

(Department of Neurology, Metabolic Disease Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To investigate the relationship between plasma fibrinogen (FIB) and diabetic nephropathy (DN) in T2DM patients.**Methods:** A total of 541 T2DM subjects were enrolled in this study. They were divided into 3 groups according to the micro albumin urine (UMA) content in 24 h, including D1, D2 and D3 group. And according to FIB, the patients were divided into F1, F2, F3 and F4 groups.**Results:** Statistically significant differences in duration, TG, Cr, UA, FIB and the prevalence rate of hypertension among the D1~D3 groups were found ($P < 0.05$). The FIB level was significantly positively correlated with age, TG, TC, LDL-C, Cr, UA, UMA, CRP and the prevalence rate of hypertension ($P < 0.05$). Compared with F1 group and F2 group, risk of DN significantly increased in F3 group and F4 group ($P < 0.05$). After adjusting the related risk factors such as duration, TG, Cr, UA and the prevalence rate of hypertension, the ORs were attenuated but the risk of DN remained increasing. FIB was analyzed by ROC curve with the area under the curve (AUC) being 0.624 ± 0.026 (95% CI $0.574 \sim 0.675$) ($P < 0.001$) and the optimal critical value was 2.90 g/L . **Conclusion:** The FIB level in T2DM subjects is significantly associated with DN. The high FIB level may be one of the risk factors for DN in T2DM patients.**Key words** diabetes mellitus, type 2; plasma fibrinogen; diabetic nephropathy

糖尿病肾脏病变(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病主要的微血管并发症之一,在糖尿病患者中的发病率为20%~40%,是导致终末期肾病发生的最重要原因之一。目前认为糖尿病肾病发病可能与遗传易感性、糖脂代谢紊乱及肾小球血流动力学改变等因素有关。血浆纤维蛋白原(FIB)可以反映体内凝血与纤溶系统紊乱。本研究主要探讨DN的危险因素,了解FIB水平与尿微量白蛋白(UMA)的相关性及其在DN中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2013年1月至2014年4月我院住院的2型糖尿病(T2DM)患者541例,其中男309例,女232例,均符合1999年WHO诊断标

准。排除出现糖尿病急性并发症、急性感染、近期手术、创伤及慢性肾损伤等疾病。

1.2 研究方法

1.2.1 根据24h UMA含量将T2DM患者分为3组:D1组,正常白蛋白尿组($\text{UMA} < 30 \text{ mg/24 h}$)375例;D2组,微量白蛋白尿组($\text{UMA} 30 \sim 300 \text{ mg/24 h}$)110例;D3组,临床蛋白尿组($\text{UMA} > 300 \text{ mg/24 h}$)56例。

1.2.2 根据FIB的检测水平,采用四分位数法将T2DM患者分为4组:F1组($\text{FIB} < 2.5 \text{ g/L}$)115例,F2组($\text{FIB} 2.5 \sim 2.89 \text{ g/L}$)152例,F3组($\text{FIB} 2.9 \sim 3.29 \text{ g/L}$)117例和F4组($\text{FIB} \geq 3.3 \text{ g/L}$)157例。

1.2.3 采取患者清晨空腹静脉血,应用德国Byer公司的全自动生化分析仪测定肾功能、血脂,透射比浊法测定FIB,高效液相法测定糖化血红蛋白(HbA1C)。所有患者留取24h尿液,采用放射免疫分

作者简介 马静(1989-),女,硕士在读,研究方向:内分泌与代谢病;
通信作者:谢云, E-mail: tjxieyun0108@sina.com。

析法测定 24 h UMA。同时测量身高、体质量,计算体质量指数(BMI),询问高血压病病史。

1.3 统计学方法 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。各组数据均进行正态性检验,非正态分布变量经自然对数转换成近似正态分布后进行分析,数值变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数值变量组间比较采用单因素方差分析,分类变量组间比较采用 χ^2 检验,并采用 Spearman 进行相关性分析,校正混杂因素采用多因素 Logistic 回归分析法。

2 结果

表 1 各组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of clinical characteristics among groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男/女	年龄/岁	病程/d	BMI/(kg/m ²)	HbA1C/%	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)
D1	375	207/168	57.09±11.81	8.00±6.95	26.87±4.15	8.85±2.02	1.90±1.33	5.13±2.52
D2	110	68/42	58.93±11.15	10.44±8.94	27.09±3.84	9.57±6.74	2.52±3.16	5.30±1.47
D3	56	34/22	58.63±11.37	13.10±8.01	28.01±3.69	8.63±1.78	2.16±1.32	5.28±1.31
F			1.283	13.732	1.633	2.012	4.727	0.288
P			0.278	<0.001	0.197	0.135	0.009	0.750

组别	n	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	CRP/(mg/L)	Cr/(μmol/L)	FIB/(g/L)	UA/(μmol/L)	高血压/%
D1	375	3.19±1.00	1.29±0.31	2.52±3.42	65.25±27.48	2.90±0.63	303.39±86.93	44.78
D2	110	3.35±1.12	1.27±0.34	2.91±3.26	71.04±24.86	2.97±0.54	329.84±100.5	58.88
D3	56	3.37±1.08	1.28±0.31	3.56±4.57	88.97±36.99	3.58±0.87	334.98±78.69	76.36
F		1.537	0.099	2.264	16.364	27.488	5.184	
P		0.216	0.905	0.105	<0.001	<0.001	0.006	

2.2 FIB 与其他指标的相关性分析 FIB 与年龄、TG、TC、LDL-C、Cr、UA、UMA、CRP 和高血压患病率呈正相关(P 均<0.05),与病程、BMI、HbA1C、HDL-C 无相关性(P 均>0.05)。

2.3 FIB 各组间 UMA 及 DN 发病率的比较 FIB 组间 UMA、DN 患病率差异均有统计学意义(P 均<0.05)(表 2)。其中,UMA 和 DN 发病率在 F1 组和 F2 组,F3 组和 F4 组间的差异无统计学意义(P >0.05),而在 F1 组和 F3 组,F1 组和 F4 组,F2 组和 F3 组,F2 组和 F4 组间的差异有统计学意义(P <0.05)。

表 2 各组 UMA 及 DN 发病率的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of UMA and the occurrence of DN among groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	lnUMA*/(mg/24h)	DN/%
F1	115	3.02±0.90	20.87
F2	152	2.97±0.92	18.42
F3	117	3.55±1.14	43.59
F4	157	3.69±1.30	40.13
F		15.954	
P		<0.001	

*UMA 经自然对数转换后进行分析

2.1 各组一般资料的比较 D1、D2、D3 组间病程、甘油三酯(TG)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、FIB、高血压患病率差异均有统计学意义(P 均<0.05)。年龄、性别、BMI、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、HbA1C、C 反应蛋白(CRP)等差异均无统计学意义(P 均>0.05)(表 1)。其中,FIB 在正常白蛋白尿组和微量白蛋白尿组间的差异无统计学意义(P >0.05),而在正常白蛋白尿组和临床蛋白尿组,微量白蛋白尿组和临床蛋白尿组间的差异有统计学意义(P <0.05)。

2.4 回归分析 在校正病程、TG、Cr、UA、高血压病史因素后,FIB 的 $OR(95\%CI)=1.706(1.243\sim 2.340)$, $P=0.001$,表明 FIB 是 DN 的独立危险因素。

与 F1 组相比,F3 组与 F4 组发生 DN 的风险增加,校正多因素后,虽然 OR 逐渐减少,但发生 DN 的风险仍然是增加的,其中 F2 组和 F1 组间的差异无统计学意义(P >0.05)(表 3)。

表 3 FIB 与 DN 的相关危险度分析

Tab 3 DN risk according to the quartiles of FIB

FIB 组别	未校正前		校正多因素后	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
F1	1(参照组)	<0.001	1(参照组)	0.002
F2	0.856(0.466~1.574)	0.617	1.114(0.565~2.194)	0.756
F3	2.930(1.641~5.230)	<0.001	2.665(1.388~5.119)	0.003
F4	2.541(1.464~4.411)	0.001	2.241(1.190~4.220)	0.012

2.5 ROC 曲线分析 FIB 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.624±0.026(95%CI 为 0.574~0.675), P <0.001,最佳临界值为 2.90 g/L,预测 DN 的灵敏度为 68.7%,特异度为 57.3%。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病的常见并发症,起病隐