

糖尿病肾病各时期内皮素水平的研究

黄永辉, 吕以培, 杨丕坚, 张素华

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(编号:桂科基 0342062)

作者单位: 535000 广西,钦州市第二人民医院预防保健科

作者简介: 黄永辉(1957-),女,大学本科,副主任医师,研究方向:疾病预防保健。E-mail:cyhyc@sina.com

[摘要] 目的 探讨内皮素在糖尿病肾病(DN)各时期的水平,寻求内皮功能和相关因素关系与疾病程度的相关性。方法 选取 2 型糖尿病患者 136 例,按蛋白尿及肾功能状况将 DN 分为无蛋白尿期 40 例,微量蛋白尿期 36 例,临床蛋白尿期 30 例,肾功能不全期 30 例,与正常人及糖尿病前期(糖调节 1 期)各 30 例作对比,观察体重指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿白蛋白排泄率(UAER)、血内皮素(SET-1)、尿内皮素(UET-1)、血脂与血液流变学、肌酐清除率(Ccr)等变化。结果 DN 四个时期和糖尿病前期 SET-1/UET-1、UAER、血脂与血液流变学与正常人相比差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。SET-1/UET-1、UAER 与血脂、血液流变学呈进行性增高。SET-1、UET-1、UAER 分别与 FPG、HbA1c、血脂、血液流变学呈显著相关。结论 DN 各期均存在内皮功能障碍,其严重程度与 SET-1/UET-1 水平呈正相关关系,SET-1/UET-1 可作为临床判断内皮功能障碍程度和观察 DN 进展的一项重要指标。

[关键词] 糖尿病肾病; 内皮功能障碍; 内皮素

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)07-0597-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.07.02

Study on the change of endothelin contents in different period of diabetic nephropathy HUANG Yong-chan, LÜ Yi-pei, YANG Pi-jian, et al. The Second People's Hospital of Qinzhou City, Guangxi 535000, China

[Abstract] **Objective** To explore the effects of endothelin in different period of diabetic nephropathy (DN) through investigation of the changes of endothelin. **Methods** One hundred and thirty-six patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were divided into 4 groups. 40 patients without microalbuminuria period in DN0 group, 36 patients with microalbuminuria period in DN1 group, 30 patients over proteinuria period in DN2 group, 30 patients impaired renal function period in DN3 group according to level of microalbuminuria and renal function, and compared with 30 patients pre-diabetes mellitus (impaired glucose regulation, IGR) (IGR group) and 30 normal people (NGT group), and body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), fasting serum insulin (FINS), glycosylated hemoglobin (HbA1c), urine albumin excretion ratio (UAER), urine endothelin-1 (UET-1), serum endothelin-1 (SET-1), creatinine clearance rate (Ccr), serum lipid levels and hemorheology were detected in the observed objects. **Results** Compared with normal people, SET-1/UET-1, UAER, serum lipid levels, hemorheology were statistically significant ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). SET-1/UET-1 and hemorheology increased with development of DN in different period of DN and pre-diabetes mellitus. UAER, SET-1, UET-1 were respectively significantly correlated with FPG, HbA1c, serum lipid levels and hemorheology. **Conclusion** Endothelial dysfunction appears in each period of DN. Its severity was positively correlated with the SET-1/UET-1. SET-1/UET-1 can be used for predicting the degree of endothelial dysfunction and the progress of diabetic nephropathy in clinical diagnosis.

[Key words] Diabetic nephropathy; Endothelial dysfunction; Endothelin

糖尿病性血管并发症已成为患者死亡的主要原因,而糖尿病肾病是最严重的微血管并发症之一。血浆内皮素(endothelin, ET)是由 21 个氨基酸组成的多肽,与存在于各组织器官特别是肾、肺、肝

的受体结合产生持久和强大的缩血管作用^[1]。本研究通过测定 DN 各时期的 DN 内皮素水平,分析其水平变化及其影响因素,判断内皮功能障碍程度,探讨其在 DN 的病理生理作用和程度的关系。

1 对象与方法

1.1 对象 随机选取 2003-06 ~ 2006-05 我院内分泌科 2 型糖尿病住院病人 136 例 (符合 1999 年 WHO 诊断标准), 男: 女为 1.77: 1, 年龄 30 ~ 80 岁 (平均 59.51 岁), 按尿蛋白排出率和尿素氮、肌酐水平分为 (1) 无蛋白尿组 (DN0) 40 例; (2) 微量蛋白尿组 (DN1) 36 例 ($UAER \geq 20 \mu g$); (3) 临床蛋白尿组 (DN2) 30 例 ($UAER \geq 200 \mu g/min$); (4) 肾功能不全组 (DN3) 30 例 (尿蛋白、Cr、BUN 增高达到第 7 版高等教材《内科学》诊断标准); (5) 正常人组 (NGT); (6) 糖调节异常期组 (IGR) (FPG: 5.6 ~ 7.0 mmol/L) 或糖耐量减低者各 30 例进行比较。排除其他系统并发症和药物干扰因素。NGT 及 IGR 均为本院同一年度体检的健康工作人员, 经葡萄糖耐量试验后分组。

1.2 方法 (1) 留取 24 h 尿液, 放免法 (RIA) 测定尿内皮素 (UET-1); 留尿当天清晨取空腹静脉血, RIA 测定血内皮素 (SET-1)、空腹胰岛素 (FINS)、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、尿白蛋白排泄率 (UAER)、肌酐清除率 (Ccr)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL) 与血液流变学各项指标的水平, 同时测体

重指数 (BMI)。(2) 尿标本实验进行防腐。(3) UET-1、SET-1、UAER、FINS、FPG 等测定的 RIA 法试剂由深圳拉尔文公司提供, 操作严格按说明书进行; 血液流变学测定使用重庆大学维多生物工程研究所 FASCO 型全自动血液流变仪进行。

1.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 软件包进行统计学处理, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 均数间两两比较采用 q 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 BMI、UAER、SET-1、UET-1、血脂、血液流变学、Ccr 变化比较 IGR 组 BMI 与 NGT 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); DN0、DN1、DN2、DN3 组中 SET-1、UET-1 与 IGR、NGT 组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 且 DN0、DN1、DN2、DN3 组中两两比较差异也有统计学意义 ($P < 0.05$), 并随病程进展呈进行性上升; IGR、DN0、DN1、DN2、DN3 血液流变学各项指标与 NGT 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); Ccr 均数随病程加重呈逐渐下降趋势, 其中 DN3 与各组差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1 ~ 3。

表 1 各组各时期血糖和血脂检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别		BMI	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	LDL (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
		男	女						
NGT	30	19	11	23.12 $\pm$ 3.03	4.66 $\pm$ 0.55	4.29 $\pm$ 0.25	2.53 $\pm$ 0.59	4.35 $\pm$ 0.60	2.02 $\pm$ 0.84
IGR	30	20	10	25.16 $\pm$ 3.56	6.18 $\pm$ 0.52	4.79 $\pm$ 0.43	3.30 $\pm$ 0.81	5.45 $\pm$ 1.11	2.42 $\pm$ 0.95
DN0	40	25	15	23.02 $\pm$ 2.86	11.36 $\pm$ 3.06	10.27 $\pm$ 2.25	3.38 $\pm$ 0.95	5.00 $\pm$ 1.27	2.24 $\pm$ 1.28
DN1	36	25	11	22.75 $\pm$ 3.73	13.57 $\pm$ 3.13	10.67 $\pm$ 1.75	3.96 $\pm$ 0.78	5.92 $\pm$ 0.96	2.24 $\pm$ 1.44
DN2	30	18	12	23.54 $\pm$ 2.59	13.69 $\pm$ 3.09	10.86 $\pm$ 2.63	3.37 $\pm$ 0.99	5.64 $\pm$ 1.14	2.43 $\pm$ 0.95
DN3	30	17	13	22.63 $\pm$ 2.43	9.24 $\pm$ 2.37	9.19 $\pm$ 1.80	3.76 $\pm$ 1.09	5.83 $\pm$ 1.27	1.99 $\pm$ 1.03
F	-	-	-	2.81	73.38	88.94	9.74	9.44	1.24
P	-	-	-	0.018	0.000	0.000	0.000	0.000	0.292

表 2 各组各时期内皮素和空腹胰岛素及尿蛋白排出率检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SET-1 (pg/ml)	UET-1 (pg/ml)	FINS (mIU/L)	UAER ($\mu g/min$)
NGT	66.82 $\pm$ 10.80	79.45 $\pm$ 11.31	10.43 $\pm$ 4.03	5.97 $\pm$ 2.80
IGR	75.07 $\pm$ 11.13	92.18 $\pm$ 17.20	17.37 $\pm$ 7.90	7.65 $\pm$ 3.12
DN0	100.48 $\pm$ 23.19	131.11 $\pm$ 34.17	12.45 $\pm$ 5.98	8.21 $\pm$ 3.79
DN1	134.84 $\pm$ 40.64	191.05 $\pm$ 50.28	9.23 $\pm$ 3.97	39.70 $\pm$ 13.27
DN2	265.74 $\pm$ 46.99	358.97 $\pm$ 47.54	7.05 $\pm$ 2.22	232.06 $\pm$ 29.02
DN3	288.93 $\pm$ 50.66	391.80 $\pm$ 41.54	6.72 $\pm$ 2.34	182.94 $\pm$ 45.11
F	247.86	411.7	20.33	667.16
P	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 各组各时期的血液粘稠度检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	高切应力(200/s)	中切应力(30/s)	低切应力(1/s)	血浆黏度(mpa · s)	纤维蛋白原(g/L)	Cer(ml/min)
NCT	4.63 ± 0.24	5.56 ± 0.25	11.48 ± 0.23	1.55 ± 0.15	2.16 ± 0.06	105.43 ± 14.89
IGR	5.12 ± 0.47	6.08 ± 0.56	11.63 ± 0.28	1.75 ± 0.24	3.77 ± 0.49	103.02 ± 28.87
DN0	6.05 ± 0.68	6.80 ± 0.78	12.69 ± 1.16	1.92 ± 0.23	4.17 ± 0.47	92.60 ± 20.86
DN1	6.49 ± 0.50	7.22 ± 0.51	13.41 ± 0.55	2.22 ± 0.28	4.85 ± 0.59	90.44 ± 27.60
DN2	7.03 ± 0.32	7.95 ± 0.43	13.97 ± 0.35	3.09 ± 0.33	6.70 ± 0.69	89.09 ± 19.09
DN3	7.25 ± 0.21	8.29 ± 0.29	14.59 ± 0.48	3.47 ± 0.17	7.26 ± 0.39	22.97 ± 9.56
F	159.73	123.77	120.78	313.0	450.79	108.34
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 相关因素分析结果 (1) IGR 期: UAER 与 SET-1、UET-1 呈显著正相关($P < 0.01$), 但与 FPG、HbA1c 无关。(2) DN0 期: SET-1/UET-1 分别与 FPG、LDL、TC、血液流变各指标呈正相关($P < 0.05$)。(3) DN1 期: UAER 与 SET-1/UET-1、FPG、HbA1c、血液流变各指标呈显著相关($P < 0.01$); HbA1c 与 SET-1/UET-1、UAER 呈正相关($P < 0.05$)。(4) DN2 期: UAER 与 MAP、SET-1/UET-1、FPG、HbA1c、TC、血液流变各指标呈显著相关($P < 0.01$)。(5) DN3 期: UAER 与 SET-1/UET-1 呈正相关($P < 0.01$)。

3 讨论

3.1 内皮素(endothelin-1, ET-1)是由血管内皮细胞产生的血管活性肽, 主要分布在肾脏、肺、肝脏及中枢神经系统, 具有持久、强大而广泛的缩血管作用和促进血管平滑肌细胞增殖的作用^[2]。生理状况下, 内皮素的合成、释放量很低, 在病理状态下, 许多因素如内环境理化因素的变化, 可影响内皮素的表达与释放, 其中缺氧与血管内皮损伤被认为是促进血管内皮细胞 ET 基本表达主要的、快速而敏感的因素, 因此内皮素升高对疾病的发生发展可产生重大影响。

3.2 糖尿病患者, UET 排量增高的机制是多因素的, 糖尿病患者长期糖代谢紊乱, 引起血小板功能异常、微循环障碍、组织缺氧及血栓素等使损伤物质产生增加, 导致血管内皮损伤, 形成血管病变及内皮细胞功能紊乱。ET-1 不但具有收缩肾小球小动脉, 减少肾小球滤过, 加重肾组织缺血、缺氧的作用, 而且也能直接刺激血管平滑肌细胞, 使肾小球系膜细胞增生、肥大和胶原合成^[3], 引起肾脏血液动力学改变和直接参与微血管病变和肾小球的硬化病变, 系膜细胞分泌受到肾小球内皮细胞的影响^[4], 因此 UET-1 能敏感准确反映肾脏内皮功能。

3.3 本研究资料显示在 IGR 期 UET-1 排量较正常

人明显提高, 内皮功能障碍从 DN0 至 DN2 随病程加重呈进行性升高, 说明 UET-1 能准确反映 DN 的严重程度。资料还显示胰岛素分泌水平随病程加重呈进行性降低, 显著低于生理浓度水平。胰岛素在维持血管内皮正常功能中起重要作用^[4], DN1、DN2 显示 HbA1c 与 SET-1/UET-1、UAER 呈正相关, 说明持续高血糖对肾脏的损害的严重性, 一系列的糖氧化、酶促反应过程使内皮细胞进一步损伤, 血脂与血液流变学改变, 使血小板活性增高, 后者进一步导致 ET-1 产生和释放增加, 进而加重了肾脏的缺血、缺氧, 两者一起协同导致糖尿病肾脏的发生发展。

3.4 本研究结果显示各期糖尿病肾病患者 SET-1/UET-1 水平显著升高, 并与 UAER 成正相关, 且随肾功能损害程度的加重呈递增趋势, 与文献^[5]报道一致。因此认为检测 SET-1/UET-1 水平可作为检测糖尿病肾病发生和发展的重要指标, 对早期发现肾损害, 同时为使用 ET-1 拮抗剂防止糖尿病肾病有一定的临床意义。

致谢: 本课题研究资料统计学处理在广西医科大学糖尿病研究中心帮助下完成, 特此致谢!

参考文献

1 陈 燕, 王迎新, 罗韦英, 等. 糖尿病患者血浆内皮素水平变化及其影响因素[J]. 安徽医科大学学报, 1996, 31(6): 498 - 499.

2 Kon V, Yoshioka T, Fogo A, et al. Glomerular actions of endothelin in vivo[J]. J Clin Invest, 1989, 83(5): 1762 - 1767.

3 Marsden PA, Dorfman DM, Collins T, et al. Regulated expression of endothelin 1 in glomerular capillary endothelial cells[J]. Am J Physiol, 1991, 261(1 Pt 2): F117 - F125.

4 Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology[J]. J Vasc Res, 2001, 38(5): 415 - 422.

5 秦贵军, 王庆祝, 黄贯峰, 等. 糖尿病患者血浆内皮素测定[J]. 河南医科大学学报, 1998, 33(1): 77 - 79.

[收稿日期 2011 - 03 - 14][本文编辑 韦挥德 刘京虹]