

mAlb 之间 $r=0.223, t=1.87, P<0.05$; GAL 与 TRF 之间 $r=0.512, t=3.21, P<0.05$; GAL 与 α_1 -MG 之间 $r=0.267, t=1.98, P<0.01$ 。以上说明 NAG、GAL 和 mAlb、TRF、 α_1 -MG 之间均呈正相关性。

3 讨 论

DN 是糖尿病患者的严重并发症之一,起病隐匿,进展缓慢,以往常用的实验室指标如肌酐、尿素、尿蛋白等很难早期发现肾脏损害,尤其在肾脏病的可逆期,如能早发现肾损伤,可以极早地施以治疗,对改善患者的预后十分重要。

近年来,人们研究发现糖尿病患者尿中有多种酶排泄增加,其测定方法简便,具有临床实用性,加上目前公认的 DN 早期诊断指标尿微量蛋白的检测,本组资料分别观察研究了 NAG、GAL、mAlb、TRF、 α_1 -MG 这 5 种物质。研究发现这几种物质各有特点:(1)NAG 是相对分子质量(13~14)万的大分子糖蛋白,在肾脏近曲小管上皮细胞中含量最高,不能通过正常的肾小球滤过膜。此酶在尿中稳定,是反映肾小球实质损害的一个重要指标。(2)GAL 为溶酶体酸性水解酶,同样在肾脏近曲小管含量最多,健康人尿中含量极低,几乎为 0,当肾组织尤其是肾小管损害时,尿中释放的含量会升高,可用来判断肾小管的早期病变。(3)mAlb 带负电荷,等电点为 4.9,相对分子质量 6.9 万,在 DN 早期,肾小球滤过膜的电荷选择性降低,基底膜中其他成分改变,滤过膜滤孔孔径增大以及富含负电荷结构成分变化,导致清蛋白在尿中排出增加^[4],所以尿液 mAlb 具有反映肾小球损害的作用^[5]。(4)TRF 属于一种 β -糖蛋白,相对分子质量 7.7 万,分子直径 3.8 nm,等电点 5.2。正常情况下,由于滤过膜电荷选择性屏障的静电同性排斥作用,绝大部分 TRF 不能通过滤膜,糖尿病早期非酶物质糖基化后,所带负电荷增加,导致组织缺氧,肾血流动力学改变,使肾小球滤过增加,引起肾损害,试验中有 38.2% 的糖尿病患者尿中 TRF 超过正常范围,说明 TRF 可以成为反映早期肾小球损害的灵敏指标^[6]。(5) α_1 -MG 是由肝脏和淋巴细胞合成的糖蛋白,相对分子质量 3.05 万,可自由通过肾小球滤过膜,绝大部分(99.5%)能被肾小管重吸收、分解,在 ND 患病早期,当肾小管受损,重吸收减退时,可在尿中排出,可反映肾小管早期损伤^[7]。由此可见这 5 种物质从不同方面反映肾脏的早期损伤。有研究表明,肾活检对 DN 敏感性高,可明确诊断早期 DN,但

临床实用性不大,不宜普遍开展^[8]。DN 患者一般为肾小球和肾小管受损,单独检测某一个指标往往会产生漏检,如果采取上述 5 种物质联合检测,可明显提高 DN 的早期诊断率。

综上所述,在 DN 的早期诊断中,本组糖尿病患者尿 NAG、GAL、mAlb、TRF、 α_1 -MG 的含量明显增加,单项检测阳性率较低大约 35% 左右,联合 5 种物质检测阳性率明显增加,最高达 76.4%,证明尿酶联合尿微量蛋白检测可显著提高 DN 的早期检测出率,为糖尿病患者及早得到治疗赢得时间,能极大地改善糖尿病患者在肾病并发症方面的预后,为 DN 早期诊断的良好指标。

参考文献

- [1] 叶山东,陈燕,李素梅,等. 2 型糖尿病患者肾小管标志蛋白检测的临床意义[J]. 中国糖尿病杂志,2000,8(3):142-144.
- [2] 朱立华. 肾脏疾病的生化、免疫检测技术进展[J]. 中华检验医学杂志,2002,25(5):306-308.
- [3] World Health Organization Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group[R]. Geneva:WHO,1985:727.
- [4] Narita T, Hosoba M, Kakei M, et al. Increased urinary excretions of immunoglobulin g, ceruloplasmin, and transferrin predict development of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2006, 29(1):142-144.
- [5] 邱占军,荣海钦,赵新波,等. 尿微量蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 山东医药,2008,48(8):63-64.
- [6] 黄玉萍,顾明君,沈玉美,等. 尿微量清蛋白和转铁蛋白测定在 2 型糖尿病肾病筛选中的价值[J]. 山东医药,2001,41(8):12-13.
- [7] 何明蕊,孙珉丹. 糖尿病肾病的发病机制研究进展[J]. 吉林医学,2010,31(35):6546-6547.
- [8] 董向让,金仲品. 糖尿病肾病早期标志物及其临床意义的研究进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2005,8(3):205-206.

(收稿日期:2012-08-24 修回日期:2013-01-04)

• 临床研究 •

血管紧张素转换酶抑制剂联合血管紧张素受体拮抗剂治疗早期糖尿病肾病的疗效分析

孙红亮(重庆市江津区中心医院肾内科 402260)

【摘要】 目的 观察联合使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)治疗早期糖尿病肾病患者的疗效及安全性。**方法** 选取确诊的早期糖尿病肾病患者 90 例随机分为 ACEI 组($n=30$)、ARB 组($n=29$)和 ACEI+ARB 组($n=31$),疗程 8 周,观察治疗前后尿微量清蛋白、血压、血肌酐及血钾的变化。**结果** 治疗 8 周患者尿蛋白均有不同程度下降,联合治疗组尿微量清蛋白下降程度明显优于单用组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** ACEI 与 ARB 联合用药可延缓糖尿病肾病进展,较分别单纯使用这两种药物对肾功能的保护作用更明显。

【关键词】 糖尿病肾病; 血管紧张素转换酶抑制剂; 血管紧张素受体拮抗剂
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.06.038 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)06-0713-03

糖尿病肾病(DN)属于糖尿病微血管并发症,是导致慢性 肾衰竭的主要原因之一。DN 治疗的关键在于早期诊断及治

疗,DN 的早期表现主要是尿微量清蛋白(U-mAlb)的升高,对早期 DN 尿微量清蛋白的治疗可明显延缓 DN 进入终末期肾病的时间,DN 一旦进展成临床蛋白尿期,肾损害是难以逆转的。有效控制早期 DN 的进展是目前糖尿病临床的重要课题。近年来研究发现血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类药物可阻止 DN 进展。作者自 2009 年 10 月至 2011 年 10 月联合应用 ARB 与 ACEI 治疗 DN 取得较好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 10 月至 2011 年 10 月在本科住院的 2 型糖尿病早期肾病患者 90 例。患者均符合 WHO1999 年糖尿病诊断标准,根据 Mogenson DN 分期标准^[1],均为 DN Ⅲ期患者,尿微量清蛋白测定超过 30 mg/24 h,血肌酐小于 120 μmol/L。所有患者收缩压超过 135 mm Hg,舒张压超过 85 mm Hg,且血糖控制在空腹血糖(FBG) < 6.4~7.8 mmol/L,餐后血糖(PBG) < 7.8~11.1 mmol/L。同时排除其他疾病所致的肾病。患者 90 例,男 46 例,女 44 例,平均年龄(58.5±4.3)岁。按随机数字表随机分为 ACEI 组 30 例(男 15 例,女 15 例)、ARB 组 29 例(男 15 例,女 14 例)、联合用药组 31 例(男 16 例,女 15 例)3 个组。

1.2 方法 90 例患者均予以糖尿病饮食,正规胰岛素治疗,血糖控制良好。ACEI 组患者给予贝那普利 10 mg,每天 1 次;ARB 组患者给予缬沙坦 80 mg,每天 1 次;联合用药组患者给予缬沙坦 80 mg 及贝那普利 10 mg,1 次/天,总疗程为 8 周。对用药 2 周后血压仍未控制在 130/80 mm Hg 以下者,可联合使用其他降压药。于用药前及用药后 8 周观察 3 个组患者血压、尿微量清蛋白、血肌酐及血钾(K⁺)变化。

1.3 统计学方法 采用 SPSS17.10 统计软件包,同组治疗前后用配对 *t* 检验,3 个组治疗前及治疗后指标差别用方差分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 药物的耐受性及不良反应 90 例患者中 4 例退出,其中 2 例(ACEI 组 1 例,联合用药组 1 例)因高钾血症,1 例因顽固性咳嗽(ACEI 组),1 例(联合用药组)因血肌酐升高超过 50%,停药后上述不良反应均消失。

2.2 3 个组疗效比较 见表 1。3 个组患者治疗前后血肌酐及血 K⁺无明显变化(*P* > 0.05),血压下降差异有统计学意义(*P* < 0.05)。联合用药组尿微量清蛋白血压下降明显高于单独用药组(*P* < 0.05)。血肌酐及血 K⁺变化差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

表 1 3 个组患者治疗前后各项指标变化(±s)

组别		血肌酐(μmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	尿微量清蛋白(μg/min)
ACEI 组	治疗前	119.3±10.4	3.8±0.7	136.5±10.2	107.3±10.1	716±48
	治疗后	118.3±10.5	3.9±0.8	120.5±8.9	91.3±8.1	520±33
ARB 组	治疗前	119.9±9.9	3.9±0.5	137.8±10.6	106.8±9.7	692±39
	治疗后	119.6±10.3	4.0±0.6	117.5±9.1	91.8±8.3	525±35
联合用药组	治疗前	120.2±10.3	3.8±0.6	136.5±10.3	108.2±9.7	712±41
	治疗后	118.6±9.7	3.9±0.8	113.6±8.4	83.1±7.2	318±39

3 讨 论

DN 为糖尿病患者慢性并发症中常见的微血管并发症,是糖尿病患者的主要致死原因之一。在 1 型和 2 型糖尿病患者中的发病率分别为 30%~40%和 20%~30%^[2]。24 h 尿微量清蛋白是肾脏早期损害的重要标志。对糖尿病患者早期进行尿 24 h 微量清蛋白的检测对 DN 的早期诊断及早期防治有着极其重要的作用。检测表明尿微量清蛋白与 DN 有着密切的关系,对 DN 患者早期发现和治疗肾损害有重要价值。尿微量清蛋白的检测是诊断糖尿病早期肾损伤敏感、准确的实验室指标之一^[3]。蛋白尿与肾脏相关性的重要病理生理基础之一是血管紧张素Ⅱ,它包括压力依赖性作用和非压力依赖性作用。前者使血压升高,引起肾小球内压力升高,进而启动肾脏疾病事件链;后者促使生成细胞因子和细胞外基质,直接损害肾脏。

近年来应用 ACEI 与 ARB 分别在防治 DN 方面取得了明显疗效,阻断肾素-血管紧张素系统(RAS)可减缓 DN 的发生、发展,保护肾功能。AngⅡ的合成具有多来源、多途径的特点,ACEI 仅抑制了转换酶途径,AngⅡ仍可通过非转换酶途径如丝氨酸途径与非肾素途径生成^[4],但长期 ACE 抑制可形成反应性肾素活性升高,并导致循环中 AngⅡ的重新出现;ARB 在抑制 AngⅡ与 AT1 受体作用的同时,肾小球旁器上的 AT1 受体对肾素的反馈抑制消失,肾素释放增加,造成与肾素水平呈浓度依赖的 AngⅡ水平升高^[5]。AngⅡ引起肾小球入球、出球

小动脉及系膜细胞收缩,增加肾小球对血浆蛋白的通透性,尿蛋白排泄增多。联合用药同时从 AngⅡ合成和受体两方面阻断 RAS,更有效地抑制了 AngⅡ的促尿蛋白排泄作用。可见 ACEI 联合血管紧张素ⅡⅠ型受体拮抗剂(AT1RA)治疗降低蛋白尿、延缓肾损害进展,可取得比单用 ACEI 或 ARB 更佳的疗效^[6-8]。本研究观察了 ACEI 与 ARB 联合应用治疗早期 DN 的疗效,结果表明,两药联合应用可明显减少尿蛋白,血压控制更理想,对血肌酐、电解质短期内无明显影响,且用药方法简单,不良反应少,患者耐受性及依从性好。至于长期疗效如何,尚需大样本长时间进一步观察。

参考文献

[1] Mogenson CE, Schmitz O. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure[J]. Med Clin North Am, 1998, 72(6): 1465-1492.
[2] 钱荣立. 糖尿病临床指南[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 214.
[3] 刘丽华, 于敏奇. 尿微量清蛋白的测定对糖尿病肾病的诊断意义[J]. 中国民康医学, 2010, 22(13): 1694.
[4] Urata H, Boehm KD, Philip A, et al. Cellular localization and regional distributu in of an angiotensin Ⅱ-forming chymase in the heart[J]. J Clin Invest, 1993, 91(4): 1269-

1281.

[5] Azizi M, Chatellier G, Guyene TT, et al. Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted, normotensives[J]. Circulation, 1995, 9(4):825-834.

[6] Nakao N, Yoshimura A, Morrita H, et al. Combination-treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotension-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial

[J]. Lancet, 2003, 361(9352):117-124.

[7] 黄宇静, 伍锦泉, 陈玉平. 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂治疗糖尿病肾病的临床疗效分析[J]. 中国医药科学, 2012, 2(3):55-56.

[8] 周晓兰, 马郡, 顾宇重. ARB 联合 ACEI 治疗糖尿病肾病 60 例临床疗效分析[J]. 医学信息: 下旬刊, 2011, 24(9): 2597-2598.

(收稿日期:2012-09-05 修回日期:2012-12-10)

• 临床研究 •

老年糖尿病患者糖化血红蛋白与脂蛋白(a)水平分析

何本进, 唐兰艳, 周博锋(广西壮族自治区江滨医院检验科, 南宁 530021)

【摘要】 目的 探讨老年糖尿病患者糖化血红蛋白(HbA1c)与脂蛋白(a)[Lp(a)]水平的异常变化及其相互关系。**方法** 检测 72 例老年糖尿病患者及 72 例健康老年人的 HbA1c、Lp(a)水平。**结果** 糖尿病组与健康对照组的 Lp(a)水平比较差异有统计学意义($P<0.05$);糖尿病组 HbA1c 与 Lp(a)比较无相关性($P>0.05$);健康对照组 HbA1c 与 Lp(a)比较无相关性($P>0.05$)。**结论** 糖尿病组的 Lp(a)明显高于健康对照组,但 HbA1c 与 Lp(a)无相关性。

【关键词】 糖尿病; 糖化血红蛋白; 脂蛋白(a)

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.06.039 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)06-0715-02

随着生活水平的日益提高以及年龄的不断增长,老年人糖尿病的患病率在逐渐增加,糖尿病合并冠心病(CHD)的发病率也在升高。Haffner 等^[1]提出了“糖尿病是冠心病的等危症”观点后,人们对于糖尿病患者特别是老年糖尿病患者发生心血管疾病的风险已经引起了足够的重视。而脂蛋白(a)[Lp(a)]被认为是一种新的致动脉粥样硬化(AS)性脂蛋白,是 AS 及 CHD 的独立危险因素,并促进动脉粥样硬化斑块的形成。为了探讨老年糖尿病患者糖化血红蛋白(HbA1c)与 Lp(a)的关系,本文作了如下分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 3 月至 2012 年 5 月在本院内内分泌科住院的 72 例老年糖尿病患者,其中男 40 例,女 32 例,平均年龄(78.22±6.07)岁,诊断均符合 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断标准;以同期门诊体检的 72 例健康老年人(排除肝、肾、心脑血管等疾病)为健康对照组,男 38 例,女 34 例,平均年龄(76.42±6.34)岁,两组年龄、性别比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 HbA1c 检测 仪器使用 BIO-RADD-10,试剂为配套试剂,方法采用高效液相层析法(HPLC),标本均为早晨空腹时采集,采用 EDTA-K₂ 抗凝血,标本混匀后直接上机测定。

1.2.2 Lp(a)采用 胶乳增强法,英科新创(厦门)科技有限公司生产,标本均为早晨空腹时采集,标本类型为血清,直接使用 Beckman Dx800 全自动生化分析仪测定。

1.3 统计学方法 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,所有计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验, HbA1c 与 Lp(a)水平相关性分析采用双变量 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组间 HbA1c 与 Lp(a)水平比较见表 1,两组间 HbA1c 和 Lp(a)水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。糖尿病组 HbA1c 和 Lp(a)水平比较无相关性($r=-0.013, P=0.456, P>0.05$),健康对照组 HbA1c 和 Lp(a)水平比较无相关性($r=-0.054, P=0.325, P>0.05$)。

表 1 两组间 HbA1c 和 Lp(a)水平比较			
组别	<i>n</i>	HbA1c(%)	Lp(a)(mg/L)
糖尿病组	72	7.72±1.42*	278.51±158.06*
健康对照组	72	5.19±0.52	137.99±53.98
<i>t</i>	—	15.11	-7.23
<i>P</i>	—	<0.05	<0.05

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;—表示无数据。

3 讨论

HbA1c 是血液中的葡萄糖与红细胞中血红蛋白经非酶促反应缓慢结合形成的产物,此反应过程是不可逆的。因此 HbA1c 与红细胞的生命周期(一般为 120 d)有密切关系,客观反映了患者最近 2~3 个月的血糖平均水平,并不受血糖一时波动的影响,对糖尿病患者血糖控制情况的评估和并发症(如冠心病等)风险的预测具有很高的参考价值,目前国际上已经将 HbA1c 作为糖尿病监控的“金标准”^[2]。Lp(a)是 1963 年由 Berg 发现并命名的一种高分子量脂蛋白,主要由低密度脂蛋白(LDL)成分和载脂蛋白(a)[Apo(a)]通过二硫键共价结合而成,其中 LDL 成分主要包括胆固醇、磷脂及 ApoB100。Lp(a)的结构与 LDL 相似,都有疏水性三酰甘油和胆固醇脂质核心,表面由胆固醇和磷脂包裹,上嵌有亲水性载脂蛋白。近年来一些流行病学研究发现,Lp(a)与 CHD 有关,并参与 AS 形成和