

2型糖尿病患者血清胆红素、纤维蛋白原与糖尿病肾病的相关性研究

张玉海, 刘海蔚, 陈道雄, 高勇义

(海南省人民医院内分泌科, 海南 海口 570311)

【摘要】 目的 探讨2型糖尿病(T2DM)患者血清胆红素及纤维蛋白原与糖尿病肾病(DN)发生的关系。方法 629例T2DM患者,按照24h尿白蛋白定量分为正常尿白蛋白组(A组)474例,微量尿白蛋白组(B组)100例,临床尿白蛋白组(C组)55例。并以146例正常成人作为对照组,观察各组之间血清胆红素和纤维蛋白原的差异,探讨胆红素及纤维蛋白原与DN相关性。结果 T2DM患者血清总胆红素、直接胆红素和间接胆红素水平均低于正常对照组($P<0.05$),纤维蛋白原高于对照组($P<0.05$)。C组总胆红素、间接胆红素、直接胆红素均较A组及B组降低($P<0.05$),C组纤维蛋白原较正常A组及B组升高($P<0.05$),B组总胆红素、间接胆红素、直接胆红素均较A组下降($P<0.05$),B组纤维蛋白原较A组升高($P<0.05$),将尿白蛋白与血清胆红素水平及纤维蛋白原作相关性分析,结果显示尿白蛋白与总胆红素、直接胆红素、间接胆红素呈负相关,相关系数分别为 $r=-0.191, P<0.05$; $r=-0.299, P<0.05$; $r=-0.184, P<0.05$ 。尿白蛋白与纤维蛋白原呈正相关,相关系数为 $r=0.33, P<0.05$ 。总胆红素、直接胆红素、间接胆红素与纤维蛋白原呈负相关,相关系数分别为 $r=-0.128, r=-0.189, r=-0.207, P<0.05$ 。结论 胆红素和纤维蛋白原与糖尿病肾病的发生相关。

【关键词】 2型糖尿病;糖尿病肾病;胆红素;纤维蛋白原

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)15-2205-04

Relationship between serum bilirubin, fibrinogen and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. ZHANG Yu-hai, LIU Hai-wei, CHEN Dao-xiong, GAO Yong-yi. Department of Endocrinology, People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, Hainan, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the relationship between serum bilirubin, fibrinogen (Fib) and diabetic nephropathy (DN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 629 T2DM patients (T2DM group) were classified into normoalbuminuria group (group A, $n=474$), microalbuminuria group (group B, $n=100$) and macroalbuminuria group (group C, $n=55$) according to the degree of urinary albumin excretion. We randomly chose 146 healthy adults as the control group. The difference in serum bilirubin, Fib among groups and the correlation between serum bilirubin, Fib and diabetic nephropathy were analyzed. **Results** T2DM group had significantly lower levels of serum total bilirubin, direct bilirubin and unconjugated bilirubin than the control group ($P<0.05$), and significantly higher FIB levels ($P<0.05$). Compared with the other two groups, group C had significantly lower serum total bilirubin, direct bilirubin as well as unconjugated bilirubin ($P<0.01$), and significantly higher Fib levels ($P<0.01$). The total bilirubin, direct bilirubin and unconjugated bilirubin levels of group B were significantly lower compared with those of group A ($P<0.05$), while the Fib levels were significantly higher ($P<0.05$). The correlation analysis showed that the correlation coefficients of urinary albumin to serum total bilirubin, direct bilirubin, unconjugated bilirubin and Fib were $r=-0.191, P<0.05$; $r=-0.299, P<0.05$; $r=-0.184, P<0.05$; $r=0.33, P<0.05$, respectively. The correlation analysis also showed that the correlation coefficients of Fib to serum total bilirubin, direct bilirubin and unconjugated bilirubin were $r=-0.128, r=-0.189, r=-0.207, P<0.05$, respectively. **Conclusion** Serum bilirubin and Fib are correlated to DN.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Diabetic nephropathy; Bilirubin; Fibrinogen

随着我国居民生活条件的不断提高,我国2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病率随之攀升,目前我国糖尿病发病人数有九千多万,由此引发的各种慢性微血管病并发症也在增多,糖尿病肾病

(Diabetic nephropathy, DN)占这些微血管并发症的20%~30%,是糖尿病致残、致死的重要原因。倘若DN诊治不及时,最终到达终末期肾病,只能选择肾脏替代治疗,终末期肾衰竭患者中DN所占的比例呈逐

年增长趋势,在欧美国家,因终末期肾病导致需要血液透析及换肾的患者中, DN 患者占 1/3。研究表明, DN 是多因素参与和诱发的慢性微血管病变,发病机制包含不同的细胞、分子及其相关因素^[1]。最近的研究发现氧化应激在 DN 发生、发展过程中同样起到重要的作用^[2],研究还发现糖尿病患者存在的凝血-纤溶异常也是引起和加重 DN 发生和发展的重要因素^[3]。胆红素是天然的抗氧化剂,对氧化应激介导的疾病具有保护作用^[4]。这些研究表明胆红素及纤维蛋白原与 DN 的发生可能相关,临床工作中我们往往注重血糖、血压、血脂的控制,而对胆红素及纤维蛋白原异常关注不够。因此,本文主要探讨 T2DM 患者血清胆红素、纤维蛋白原与 DN 发生之间的关系,旨在指导 DN 的预防及治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2013 年 3 月至 2014 年 2 月住院的 T2DM 患者 700 例,随机选取体检中心 146 例健康成人作为对照组。入选本次研究的 T2DM 患者符合以下标准:①成年患者,年龄 ≥ 18 岁;②符合糖尿病诊断标准(WHO, 1999 年)。排除标准:① T1DM 患者及成人隐匿型自身免疫性糖尿病;②患有原发性肾脏、肝脏、胆道疾病者;③患有恶性肿瘤和其他严重慢性及急性疾病。最终入选 629 例,其中男性 344 例,女性 285 例;健康对照组 146 例,其中男性 85 例,女性 61 例,两组受试者的性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法 患者入院时测量基础指标(身高、体重、血压),计算体重指数(BMI), BMI=体重(kg)/身高(m)²。研究对象禁食 8~10 h,于清晨空腹采集肘静脉血行相关指标检测,血浆空腹葡萄糖(FPG)采用葡萄糖氧化酶法检测,糖化血红蛋白(HbA_{1c})采用高压液相法检测,24 h 尿白蛋白定量采用放射免疫法。尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、纤维蛋白原(FIB)由全自动生化分析仪检测。根据 24 h 尿白蛋白将 T2DM 患者分为三组,即正常尿白蛋白组(24 h 尿白蛋白 <30 mg, A 组, 474 例)、微量尿白蛋白组(24 h 尿白蛋白 30~300 mg, B 组, 100 例)和临床尿白蛋白组(24 h 尿白蛋白 >300 mg, C 组, 55 例)。

1.3 统计学方法 应用 Excel 2003 和 SPSS13.0 统计软件整理和分析数据。正态分布的计量资料以

均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布的计量资料经自然对数转换为正态分布后再进行统计分析。两组间比较采用 t 检验,多组计量资料间比较用单因素方差分析。24 h 尿蛋白与胆红素及纤维蛋白原的相关因素分析采用 Pearson 法。糖尿病组胆红素与纤维蛋白原的相关因素分析采用 Pearson 法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组间性别构成、年龄、舒张压、ALT、高密度脂蛋白具有可比性($P>0.05$)。糖尿病组病程、收缩压、BMI、空腹血糖、尿素氮、肌酐、AST、TG、TC、LDL-C、纤维蛋白原、糖化血红蛋白较对照组明显升高($P<0.05$)。总胆红素、间接胆红素、直接胆红素较对照组明显降低($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组受试者的临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

项目	DM 组 (n=629)	对照组 (n=146)	t 值	P 值
病程(年)	7.78 \pm 6.36	0.00 \pm 0.00	14.766	<0.05
年龄(岁)	60.00 \pm 11.07	58.54 \pm 12.57	1.403	>0.05
收缩压(mmHg)	137.60 \pm 21.07	132.26 \pm 13.79	2.916	<0.05
舒张压(mmHg)	78.51 \pm 11.88	74.49 \pm 12.78	3.633	>0.05
BMI(kg/m ²)	23.92 \pm 3.81	23.35 \pm 2.03	1.754	<0.05
FPG(mmol/L)	88.74 \pm 3.70	5.09 \pm 0.81	11.863	<0.05
BUN(mmol/L)	5.72 \pm 3.41	4.30 \pm 1.35	4.953	<0.05
Cr(μ mol/L)	83.57 \pm 60.94	60.10 \pm 17.17	4.606	<0.05
TBIL(μ mol/L)	10.86 \pm 5.95	11.61 \pm 1.50	-1.505	<0.05
DBIL(μ mol/L)	3.97 \pm 2.87	5.50 \pm 1.08	-6.304	<0.05
IBIL(μ mol/L)	6.95 \pm 3.53	7.77 \pm 3.32	-2.535	<0.05
ALT(U/L)	23.43 \pm 19.64	18.82 \pm 10.84	0.464	>0.05
AST(U/L)	29.22 \pm 14.33	26.02 \pm 7.15	2.619	<0.05
TG(mmol/L)	1.99 \pm 1.99	1.44 \pm 0.85	3.249	<0.05
TC(mmol/L)	5.19 \pm 1.33	4.30 \pm 0.88	7.591	<0.05
LDL-C(mmol/L)	3.37 \pm 0.09	2.09 \pm 1.42	13.942	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.45 \pm 0.50	1.49 \pm 0.35	-0.917	>0.05
FIB(mmol/L)	4.19 \pm 1.48	3.63 \pm 0.95	4.288	<0.05
HbA _{1c} (%)	9.05 \pm 2.65	5.97 \pm 0.54	13.858	<0.05

2.2 不同 24 h 尿白蛋白组患者临床资料比较 各组患者性别构成、FPG、AST、TG、HDL-C 差异均无统计学意义($P>0.05$)。临床尿白蛋白组较正常尿白蛋白组、微量尿白蛋白组患者纤维蛋白原明显升高,且差异有统计学意义($P<0.05$)。随着尿蛋白的增加,患者病程、年龄、收缩压、舒张压、BMI、BUM、Cr、TC、LDL-C 逐渐升高,且差异有统计学意义($P<0.05$)。随着尿蛋白增加,总胆红素、间接胆红素、直接胆红素逐渐降低,且差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表2 24 h尿蛋白不同水平患者的临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

项目	A组(n=474)	B组(n=100)	C组(n=55)	F值	P值
例数(男/女)	219/255	53/47	30/25		
病程(年)	7.10±6.14	9.20±6.52 ^a	11.03±6.57 ^{ab}	12.849	<0.05
年龄(岁)	59.56±11.11	62.97±11.47 ^a	66.01±11.54 ^{ab}	10.678	<0.05
收缩压(mmHg)	134.59±19.08	140.20±19.50 ^a	158.74±26.94 ^{ab}	37.092	<0.05
舒张压(mmHg)	4.34±0.14	4.34±0.15	4.41±0.18 ^{ab}	7.675	<0.05
BMI(kg/m ²)	23.84±3.72	23.79±3.85	24.84±4.44 ^a	2.405	>0.05
FPG(mmol/L)	8.81±3.65	8.85±3.47	7.94±4.40	1.41	>0.05
BUN(mmol/L)	1.51±0.53	1.79±0.46 ^a	2.23±0.53 ^{ab}	103.535	<0.05
Cr(μmol/L)	21.97±1.00	49.37±4.93 ^a	128.98±17.39 ^{ab}	220.654	<0.05
TBIL(μmol/L)	11.61±5.80	9.59±6.73 ^a	6.68±2.99 ^{ab}	20.823	<0.05
DBIL(μmol/L)	4.26±2.37	3.12±1.24 ^a	2.22±1.56 ^{ab}	29.479	<0.05
IBIL(μmol/L)	7.44±3.36	6.02±2.83 ^a	4.46±1.65 ^{ab}	39.064	<0.05
ALT(U/L)	24.30±20.85	23.46±17.48	15.90±7.86 ^{ab}	4.564	<0.05
AST(U/L)	29.50±13.46	29.70±20.30	25.96±6.03	1.564	>0.05
TG(mmol/L)	5.10±1.26	5.34±1.37	5.85±1.84 ^{ab}	9.909	<0.05
TC(mmol/L)	1.91±1.86	2.11±1.75	2.24±1.77	3.065	<0.05
LDL-C(mmol/L)	3.30±1.00	3.47±1.48	3.80±1.51 ^a	5.757	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.44±0.44	1.46±0.73	1.54±0.44	1.026	>0.05
FIB(mmol/L)	3.91±1.28	4.68±1.69 ^a	5.63±1.65 ^{ab}	44.605	<0.05
HbA _{1c} (%)	9.13±2.70	9.11±2.26	8.28±2.71 ^a	2.576	>0.05

注:^a与A组比较 $P<0.05$;^b与B组比较 $P<0.05$ 。

2.3 2型糖尿病患者24 h尿蛋白的相关分析 Pearson相关分析显示,24 h尿白蛋白与总胆红素、间接胆红素、直接胆红素呈负相关($r=-0.191$, $r=-0.299$, $r=-0.184$, $P<0.05$)。24 h尿微量白蛋白与纤维蛋白原呈正相关($r=0.330$, $P<0.05$)。

2.4 胆红素与纤维蛋白原的相关性分析 将总胆红素、直接胆红素、间接胆红素分别与纤维蛋白原行相关性分析,结果提示总胆红素、间接胆红素、直接胆红素与纤维蛋白原呈负相关($r=-0.128$, $r=-0.189$, $r=-0.207$, $P<0.05$)。

3 讨论

糖尿病患者的肾损害已成为不容忽视的问题, DN主要是糖尿病微血管病变之一,病变可累及肾血管、肾小球、肾小管及肾间质。糖尿病肾病早期主要表现为蛋白尿,因此尿白蛋白排泄量是临床评价DM患者DN发生和进展的重要依据。本文根据尿蛋白排泄量进行分组,了解胆红素及纤维蛋白原与DN的相关性。研究显示糖尿病患者与对照组比较,糖尿病组胆红素水平明显下降,而纤维蛋白原水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),提示糖尿病患者存在低胆红素血症及高凝状态。且随着患者尿白蛋白的增加,血清胆红素水平逐渐下降,纤维蛋白原水平逐渐升高,提示低胆红素血症及增高的纤维蛋白原水平与DN的发病具有相关性。相关性分析提示,DM

患者尿白蛋白水平与血清胆红素呈负相关,与纤维蛋白原呈正相关。

既往认为胆红素是衰老的红细胞在肝、脾、和骨髓的单核-巨噬细胞系统中分解、释放的产物,一般认为胆红素不具有生理功能,而近来有研究表明胆红素是体内天然的抗氧化因子,具有比维生素E更强的抗氧化能力,其具有清除体内氧化应激所产生的有害自由基、抗脂质氧化、避免细胞受到损伤等作用^[5]。糖尿病患者持续的高血糖状态促进氧化应激发生,减少抗氧化物质的产生,使体内氧化应激与抗氧化之间失衡,Okada等^[6]研究发现胆红素水平与DN发生相关,低血清胆红素浓度是2型糖尿病患者蛋白尿发展的一个新的危险因素,本研究也显示随之尿白蛋白增多,胆红素水平逐渐下降。DN的发生、发展与氧化应激相关,而胆红素有抗氧化的作用,提示胆红素是糖尿病肾病的保护因子。胆红素对DN保护作用的机制可能有以下几个方面:胆红素具有抗氧化作用,DM患者LDL-C及氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)增多,ox-LDL能够介导肾小球炎症浸润、肾小球硬化以及动脉硬化^[7-8],胆红素可抑制此过程的发生。其次胆红素具有抗炎作用,在上皮细胞中胆红素可抑制肿瘤坏死因子 α 诱导的E选择素、血管细胞粘附因子1和ICAM-1上调^[9],而这些炎症因子主要通过氧化应激加重肾血管内皮的损伤;蛋白激酶C是一种在

DN 中起重要作用的信号分子^[10],其具有调控血管的功能,如调节血管内皮细胞的通透性及收缩功能及白细胞的粘附、激活等功能,而胆红素可降低蛋白激酶 C 的活性。总之,胆红素是一种抗氧化剂,其对 DN 的保护作用主要通过抗氧化来实现。

在本研究中,单纯糖尿病组中的纤维蛋白原水平高于正常对照组,提示糖尿病患者体内普遍存在高凝状态。而且随着尿蛋白排泄量的增多,纤维蛋白原水平逐渐增高,提示高凝状态与糖尿病肾病的进展有关。糖尿病发病机制目前尚不清楚,炎症学的观点认为糖尿病其实是一种低度炎症性疾病^[11],纤维蛋白原作为一种急性时相反应蛋白,其升高本身标志着血管壁有炎症。纤维蛋白原是由肝脏实质细胞合成的,在所有凝血因子中含量最高的一种凝血蛋白^[12],主要参与体内凝血过程,其转化为纤维蛋白可形成血栓并促进血小板的聚集,纤维蛋白原反映凝血亢进和纤溶活力下降的指标,是血栓形成的前体,其增高有利于肾小球内微血栓形成^[13],从而加重尿蛋白的排泄。黄虹等^[14]研究发现纤维蛋白原与糖尿病肾病的发生相关,纤维蛋白原水平升高促进糖尿病肾病的发生。从本研究中亦可证实,对照组、单纯糖尿病组、糖尿病肾病白蛋白尿组中的纤维蛋白原含量逐渐升高,且差异有统计学意义,可以推断,纤维蛋白原水平的增高既是糖尿病病程发展的直接后果又是糖尿病肾病进展的重要因素之一。

纤维蛋白原与体内炎症反应及高凝状态有关,而胆红素具有抗炎及抗氧化作用, DN 的相关性分析显示纤维蛋白原是糖尿病肾病的危险因子而胆红素是 DN 的保护因子,提示胆红素与纤维蛋白原的作用相反,胆红素与纤维蛋白原的相关性分析显示胆红素与纤维蛋白原呈负相关,也证实胆红素具有抗炎及抗血小板聚集作用。

此项研究也存在一定的缺陷,例如研究对象为住院的患者的横断面研究,不能随时间推移了解胆红素、纤维蛋白原与尿蛋白的动态变化情况。另外研究对象为海南岛居民,具有地域性特点,是否适用于大规模人群尚需更多的循证医学依据。

综上所述,血胆红素是 DN 的保护因子,而纤维蛋白原是 DN 的危险因子,临床诊断治疗 DN 患者时,除

常规的降血糖、调血脂、控制血压外,应注意与抗氧化、抗凝、改善循环治疗相结合,尽量延缓 DN 的进展。

参考文献

- [1] Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy [J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(1): 49-59.
- [2] 陈洋,付婷,姜爱花,等.氧化应激与糖尿病肾病的关系[J]. *西南军医*, 2012, 14(2): 278-280.
- [3] 孙雪峰,周希静,王力宁.糖尿病肾病与凝血纤溶的异常[J]. *中华肾脏病杂志*, 2002, 18(2): 134-135.
- [4] Zheng J, Inoguchi T, Sasaki S, et al. Phycocyanin and phycocyanobilin from spirulina platensis protect against diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 304(2): 110-120.
- [5] Chen BH, Jiang DY, Tang LS. Advanced glycation end-products induce apoptosis involving the signaling pathways of oxidative stress in bovine retinal pericytes [J]. *Life Sci*, 2006, 79(11): 1040-1048.
- [6] Okada H, Fukui M, Tanaka M, et al. Low serum bilirubin concentration is a novel risk factor for the development of albuminuria in patients with type 2 diabetes [J]. *Metabolism*, 2014, 63(3): 409-414.
- [7] Lee HS, Song CY. Oxidized low-density lipoprotein and oxidative stress in the development of glomerulosclerosis [J]. *Am J Nephrol*, 2009, 29(1): 62-70.
- [8] Targher G, Bosworth C, Kendrick J, et al. Relationship of serum bilirubin concentrations to kidney function and albuminuria in the United States adult population. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006 [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47(9): 1055-1062.
- [9] Mazzone GL, Rigato I, Ostrow JD, et al. Bilirubin inhibits the TNF- α -related induction of three endothelial adhesion molecules [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386(2): 338-344.
- [10] Mietus-Snyder M, Frieri A, Glass CK, et al. Regulation of scavenger receptor expression in smooth muscle cells by protein kinase C: a role for oxidative stress [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(5): 969-978.
- [11] 李秀钧, 鄂云红. 糖尿病是一种炎症性疾病[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2003, 19(4): 251-253.
- [12] 周冬梅, 李伟, 殷松楼. 2型糖尿病患者血浆纤维蛋白原水平的研究[J]. *徐州医学院学报*, 2008, 28(1): 43-44.
- [13] 郭洪海. 2型糖尿病肾病患者凝血及纤溶指标变化的临床意义[J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(14): 3229-3230.
- [14] 黄虹, 吴天凤, 江纓, 等. 血浆纤维蛋白原及非高密度脂蛋白胆固醇与老年人 2 型糖尿病肾病的关系[J]. *中华老年病学杂志*, 2012, 5(31): 402-405.

(收稿日期: 2014-12-15)