

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.29.015
文章编号: 1005-8982 (2018) 29-0079-08

糖尿病肾病患者贫血的相关因素分析*

肖知周¹, 黄莺², 梅稳¹, 李玉凯¹, 廖丽娅¹, 符杰¹, 邓红艳¹

(1. 华中科技大学同济医学院附属普爱医院 内分泌科, 湖北 武汉 430030; 2. 华中科技大学同济医学院附属梨园医院 老年病科, 湖北 武汉 430077)

摘要:目的 探讨糖尿病肾病(DN)贫血的相关因素。**方法** 选取201例在该院经病理确诊为DN的患者,分为贫血组和非贫血组。采用回归性分析贫血与临床表现、实验室指标,以及DN病理分型和肾小管损伤评分的关系;二分类 Logistic 回归分析不同性别 DN 患者贫血的影响因素。**结果** ①非贫血组肾小球滤过率估算值(eGFR)、糖化血红蛋白(HbA1c)、白蛋白(ALB)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血清铁(SI)、转铁蛋白(TRF)、促红细胞生成素(EPO)高于贫血组($P < 0.05$),超敏C反应蛋白(hs-CRP)、尿微量白蛋白/肌酐(UACR)、糖尿病病程(DD)低于贫血组($P < 0.05$)。②男性患者中,非贫血组DD、Scr、BUN、UACR、hs-CRP 低于贫血组($P < 0.05$),HbA1c、ALB、TG、eGFR、SI、TRF、总铁结合率高于贫血组($P < 0.05$);女性患者中,非贫血组UACR、hs-CRP 低于贫血组($P < 0.05$),eGFR、ALB、HbA1c 高于贫血组($P < 0.05$)。③ Logistic 回归分析发现,男性患者 eGFR、ALB、DD、hs-CRP 与贫血相关($P < 0.05$);女性患者 ALB、hs-CRP 与贫血相关($P < 0.05$)。④ II a 型患者的 Hb 水平高于其余病理分型患者($P < 0.05$)。⑤非贫血组肾小管损伤评分低于贫血组($P < 0.05$)。**结论** DN 患者贫血的相关因素包括 DD、肾功能恶化、铁代谢紊乱、微炎症状态等,肾小管及间质损伤可能是肾功能异常导致贫血的重要原因。

关键词: 糖尿病肾病;贫血;病理;肾小管间质病变

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

Associated factors of anemia in patients with diabetic nephropathy diagnosed by renal biopsy*

Zhi-zhou Xiao¹, Ying Huang², Wen Mei¹, Yu-kai Li¹, Li-ya Liao¹, Jie Fu¹, Hong-yan Deng¹

(1. Department of Endocrinology, Puai Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China; 2. Department of Geriatrics, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430077, China)

Abstract: Objective To investigate the related factors of anemia in the patients with diabetic nephropathy (DN) diagnosed by renal biopsy. **Methods** In this retrospective study, 201 patients with DN diagnosed by renal biopsy were included. They were divided into an anemia group and a non-anemia group. The relationships of anemia with clinical manifestations, laboratory findings, pathological classification of DN and renal tubular injury scores were analyzed. Binary logistic regression analysis was used to evaluate the related factors in the DN patients of different genders. **Results** In 201 cases with DN, diabetes duration (DD), eGFR, urinary albumin/creatinine (UACR), glycosylated hemoglobin (HbA1c), albumin (ALB), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), serum iron (SI), transferrin (TRF), hypersensitive C reactive protein (hs-CRP) and erythropoietin (EPO) were significantly different between the anemia group and the non-anemia group ($P < 0.05$). There were significant differences in DD, eGFR, UACR, HbA1c, ALB, TG, SI, TRF, hs-CRP, Scr, BUN and total iron binding rate between

收稿日期: 2018-03-06

* 基金项目: 湖北省武汉市卫生局临床医学科研项目 (No: WX12C23)

[通信作者] 邓红艳, E-mail: padenghongyan@163.com

the anemia group and the non-anemia group of the male patients ($P < 0.05$); in the female cases, eGFR, ALB, HbA1c, UACR and hs-CRP were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that eGFR, ALB, DD and hs-CRP were related to anemia in the male patients ($P < 0.05$); while ALB and hs-CRP were correlated with anemia in the female patients ($P < 0.05$). The tubulointerstitial damage score in the anemia group was significantly higher than that in the non-anemia group ($P < 0.05$), and the significant difference in the Hb level between the patients in pathological stage IIa and those in other stages was also detected ($P < 0.05$). **Conclusions** The related factors of anemia in DN patients include duration of diabetes, renal function deterioration, disorder of iron metabolism, microinflammation and so on. Tubulointerstitial damage might be an important mechanism of renal function deterioration-associated anemia.

Keywords: diabetic nephropathy; anemia; renal biopsy; tubulointerstitial damage

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是 2 型糖尿病常见并发症及终末期肾脏病的主要病因^[1-2]。DN 患者常合并贫血, 随着慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 进展, 贫血程度逐渐加重^[3-4]。贫血患病率随着肾功能恶化而升高, CKD G5 期患者可达 98.29%^[5-6]。贫血可能成为预测 DN 严重程度的重要指标^[7-8]。近年来, 越来越多的学者发现 DN 病理诊断的重要性^[9-10]。本研究基于病理诊断明确的 DN 患者, 分析贫血发生率及临床病理特征。此外, 丁文娟等^[11] 研究显示, 性别是 CKD 患者发生贫血的独立影响因素。陈燊等^[12] 研究显示, 性别是影响 CKD 血液透析患者贫血治疗效果的主要因素之一。所以本研究将性别作为 1 个自变量, 重点考察不同性别患者贫血的临床病理特征, 为 DN 的临床防治提供理论支持和参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究。选取 2007 年 10 月 -2017 年 10 月在华中科技大学同济医学院附属普爱医院内分泌科就诊的糖尿病合并 CKD 患者。纳入标准: 经肾组织活检病理检查明确为 DN, 有糖尿病一般临床症状, 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或葡萄糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 病程 ≥ 5 年, 连续 3 次尿蛋白检测高于正常水平, 连续 2 次 24 h 尿蛋白 >0.5 g。排除标准: 心、肝、肺及脑严重器质性功能障碍, 合并严重内科疾病, 合并神经系统疾病, 妊娠及哺乳期妇女, 临床资料不完整者。DN 的病理分型及肾小管损伤评价按照 2010 年发布的 DN 病理分型标准和评分标准^[13]。该病理分型由全球各国家肾脏病理学家共同完成, 将 DN 患者分为 I、II、III、IV 4 种类型。肾小管损伤评价包括间质小管病变和血管病变, 并分别进行评分。本研究经本院伦理委员会批准, 所有患者签署知情同

意书。

1.2 一般资料及实验室检查

1.2.1 临床资料 采集的临床资料包括病史、临床表现、实验室检查以及用药情况。

1.2.2 一般情况 包括性别、年龄、体重、身高、体重指数 (body mass index, BMI) 及糖尿病病程 (diabetes duration, DD) 等。

1.2.3 实验室指标 主要包括血红蛋白 (Hemoglobin, Hb)、血肌酐 (serum creatinine, Scr)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血尿酸 (blood uric acid, UA)、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、三酰甘油 (Triglycerides, TG)、超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、铁蛋白、血清铁 (Serum iron, SI)、转铁蛋白 (Transferrin, TRF)、白蛋白 (albumin, ALB)、1, 25-二羟维生素 D₃、促红细胞生成素 (Erythropoietin, EPO) 等。

1.2.4 尿液检查 包括尿常规、24 h 尿生化、及尿微量白蛋白/肌酐 (urine microalbuminuria/creatinine, UACR)。将肾小球滤过率估算值 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 作为评价肾功能的指标, 采用简化肾脏病饮食改良公式进行计算, $eGFR(\text{ml}/\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2) = 186 \times [\text{Scr}(\mu\text{mol}/\text{L}) / 88.4]^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 1$ (女性 $\times 0.742$)^[14]。所有实验室检查均由本院检验科完成。

1.3 实验分组

按照改善全球肾脏病预后指南规定的肾性贫血诊断标准^[15]进行分组, 将年龄 ≥ 15 岁, 男性 $\text{Hb} < 130$ g/L; 成年非妊娠女性 $\text{Hb} < 120$ g/L; 成年妊娠

女性 Hb<110 g/L 定义为贫血。本研究分别在总人群及不同性别人群中分析非贫血组与贫血组的临床资料是否存在差异。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件, 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 t 检验或方差分析, 方差齐则两两比较用 LSD- t 检验; 不符合正态分布的的计量资料以中位数和四分位数间距 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 用非参数检验; 计数资料用频数或百分率表示, 用 χ^2 检验; 影响因素的分析用 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DN 患者一般资料及实验室指标

201 例 DN 患者中, 男性 113 例, 女性 88 例; 平均年龄 (54.49 ± 10.54) 岁, 平均 DD 9.3 年, 平均 HbA1c 7.5%, 高血压、肥胖、糖尿病视网膜病变、糖尿病周围神经病变的发生率分别为 85.4%、17.11%、

80.3% 和 5.1%。伴随 CKD 病程进展, 从 G1 ~ G5 期贫血发生率分别为 38.46%、55.56%、79.37%、88.10% 和 93.75%。

94% 患者因首次发现 DN 而就诊, 其中因双下肢水肿和 / 或眼睑水肿就诊者占 83%, 59% 患者已服用肾素 - 血管紧张素系统抑制剂, 8.2% 患者已服用抗血小板药物; 采用口服降糖药物者占 44.4%, 胰岛素治疗者为 58.2%。5.8% 患者就诊前已开始免疫抑制剂治疗, 其中 1.7% 患者已启动铁剂及促红素等纠正贫血。

2.2 贫血组与非贫血组患者的临床资料比较

非贫血组 61 例, 其中男性 36 例, 女性 25 例; 平均年龄 (54.56 ± 9.39) 岁。贫血组 140 例, 其中男性 72 例, 女性 68 例; 平均年龄 (54.47 ± 11.01) 岁。

非贫血组与贫血组 eGFR、HbA1c、ALB、TG、LDL-C、SI、TRF、EPO、hs-CRP、UACR、DD 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 非贫血组 eGFR、HbA1c、ALB、TG、LDL-C、SI、TRF、EPO 高于贫血组, hs-CRP、UACR、DD 低于贫血组。见表 1。

表 1 两组患者的临床资料比较

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 / %	DD / [年, $M(P_{25}, P_{75})$]	Hb / (g/L, $\bar{x} \pm s$)	eGFR / [ml / (min \cdot 1.73 m ²), $M(P_{25}, P_{75})$]
贫血组 ($n=140$)	54.47 ± 11.01	72 (51.43)	10 (5, 14)	95.13 ± 14.31	39.02 (24.43, 67.84)
非贫血组 ($n=61$)	54.56 ± 9.39	36 (59.02)	7 (3, 10)	130.52 ± 13.63	64.47 (36.21, 103.82)
合计	54.49 ± 10.54	113 (56.22)	10 (5, 13)	105.47 ± 21.42	44.58 (24.88, 75.32)
$t/Z/\chi^2$ 值	0.839	0.049	2.136	16.351	10.094
P 值	0.775	0.492	0.015	0.000	0.000

组别	CKD 分期例 (%)					HbA1c / [%, $M(P_{25}, P_{75})$]
	CKD1	CKD2	CKD3	CKD4	CKD5	
贫血组 ($n=140$)	10 (38.46)	30 (55.56)	50 (79.37)	37 (88.10)	15 (93.75)	7.05 (6.00, 8.03)
非贫血组 ($n=61$)	16 (61.54)	24 (44.44)	13 (20.63)	5 (11.90)	1 (6.25)	7.8 (7, 9.45)
合计	26 (100.00)	54 (100.00)	63 (100.00)	42 (100.00)	16 (100.00)	7.25 (6.2, 8.7)
$t/Z/\chi^2$ 值	13.744	6.941	4.096	8.544	4.776	3.017
P 值	0.000	0.000	0.043	0.003	0.029	0.001

组别	尿素 / [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	Scr / [μ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	ALB / (g/L, $\bar{x} \pm s$)	TG / [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	LDL-C / [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	hs-CRP / [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]
贫血组 ($n=140$)	9.685 (7.07, 12.78)	139.4 (95.88, 220.13)	29.31 ± 6.65	1.62 (1.07, 2.28)	3.165 (2.42, 3.72)	6.9 (4.08, 11.15)
非贫血组 ($n=61$)	7.31 (5.73, 10.69)	105 (76.38, 174.65)	35.76 ± 5.52	1.98 (1.40, 3.12)	3.77 (2.87, 4.489)	3.2 (1.73, 5.75)
合计	9.15 (6.51, 12.34)	127.75 (91.03, 200.86)	31.21 ± 6.98	1.65 (1.17, 2.5)	3.325 (2.62, 3.90)	5.34 (3.20, 10.02)
$t/Z/\chi^2$ 值	2.983	1.946	6.641	2.884	2.98	7.012
P 值	0.005	0.038	0.000	0.009	0.005	0.000

续表 1

组别	24 h 尿蛋白 / [g, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	UACR/[mg/g, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	SI/ (μ mo/L, $\bar{x} \pm s$)	TRF/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	总铁结合率 / (%, $\bar{x} \pm s$)	EPO/ (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)
贫血组 (n =140)	4.24 (3, 5.82)	425 (317.75, 664.25)	9.99 ± 5.43	1.76 ± 0.44	38.74 ± 10.43	0.18 ± 0.06
非贫血组 (n =61)	3.0 (1.05, 4.21)	258 (189.60, 361.75)	15.38 ± 5.98	2.25 ± 0.49	49.35 ± 9.73	0.45 ± 0.12
合计	3.83 (2.30, 5.32)	363 (242.38, 576.90)	10.88 ± 5.84	1.85 ± 0.48	40.12 ± 10.86	0.26 ± 0.11
t/Z/χ ² 值	6.495	9.537	6.272	7.010	6.764	16.688
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 不同性别 DN 患者贫血的相关因素比较

2.3.1 男性 男性 DN 患者贫血发病率为 66.7%。非贫血组与贫血组 DD、Scr、BUN、UACR、hs-CRP、HbA1c、ALB、TG、eGFR、SI、TRF、总铁结合率比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 非贫血组 DD、Scr、BUN、UACR、hs-CRP 低于贫血组, HbA1c、ALB、

TG、eGFR、SI、TRF、总铁结合率高于贫血组。见表 2。

2.3.1 女性 女性 DN 患者贫血发病率为 75.3%。非贫血组与贫血组 eGFR、UACR、ALB、HbA1c、hs-CRP 比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 非贫血组 UACR、hs-CRP 低于贫血组, eGFR、ALB、HbA1c 高于贫血组。见表 3。

表 2 男性贫血组与非贫血组 DN 患者的临床资料比较

组别	Hb/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	DD/ (年, $\bar{x} \pm s$)	eGFR/[ml/ (min · 1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]	HbA1c/ (%, $\bar{x} \pm s$)	尿素 / [mmol/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]
贫血组 (n =72)	98.03 ± 14.64	11.32 ± 4.97	42.97 ± 29.75	7.29 ± 1.68	11.205 (8.10, 15.03)
非贫血组 (n =36)	124.95 ± 13.94	9.05 ± 6.14	69.8 ± 33.28	8.16 ± 1.42	6.68 (5.89, 9.53)
t/Z 值	9.150	2.065	4.245	2.666	2.011
P 值	0.000	0.041	0.000	0.009	0.010

组别	BUN/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Scr/[μ mo/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	ALB/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/[mmol/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	LDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	24 h 尿蛋白 / (g, $\bar{x} \pm s$)
贫血组 (n =72)	12.01 ± 1.24	184.95 (111.675, 270.45)	29.37 ± 7.28	1.26 (0.93, 1.86)	3.00 ± 0.87	4.70 ± 3.48
非贫血组 (n =36)	6.49 ± 0.57	105.4 (92.7, 179)	35.93 ± 5.35	2.04 (1.38, 3.12)	3.97 ± 1.30	3.02 ± 2.17
t/Z 值	4.176	1.648	5.301	3.132	4.047	3.072
P 值	0.000	0.020	0.000	0.000	0.000	0.003

组别	UACR/ (mg/g, $\bar{x} \pm s$)	SI/ (μ mo/L, $\bar{x} \pm s$)	TRF/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	总铁结合率 / (%, $\bar{x} \pm s$)	hs-CRP/ (mg/L, $\bar{x} \pm s$)
贫血组 (n =72)	458.22 ± 199.39	9.55 ± 0.64	1.57 ± 0.35	33.72 ± 8.99	8.06 ± 4.90
非贫血组 (n =36)	307.31 ± 170.37	10.66 ± 1.02	2.18 ± 0.43	50.73 ± 10.93	3.10 ± 1.31
t 值	3.885	6.907	7.900	8.614	8.034
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 不同性别 DN 患者贫血影响因素的 Logistic 回归分析

以是否存在贫血作为因变量, 根据本研究单因素分析结果及既往研究报道, 将年龄、DD、eGFR、ALB、HbA1c、TG 等指标作为自变量, 进行二分类 Logistic 回归分析。结果显示, 男性患者中, eGFR、

ALB、hs-CRP 及 DD 是贫血的独立危险因素 (P < 0.05) (见表 4); 女性患者中, ALB、hs-CRP 是贫血的独立危险因素 (P < 0.05) (见表 5)。

2.5 DN 患者病理分型、肾小管评分与贫血的关系

2.5.1 病理分型与贫血的关系 按照患者的病理分型进行分组, II a、II b、III、IV 型 DN 患者 Hb 水平比较,

表 3 女性贫血组与非贫血组 DN 患者的临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Hb/ (g/L)	DD/ 年	eGFR/[ml/ (min · 1.73 m ²)]	HbA1c/%	ALB/ (g/L)	24 h 尿蛋白 /g	UACR/ (mg/g)	hs-CRP/ (mg/L)
贫血组 (n=68)	92.84 ± 13.63	9.38 ± 5.64	49.43 ± 26.04	7.27 ± 1.72	28.7 ± 5.92	5.08 ± 3.14	486.59 ± 236.59	8.29 ± 5.85
非贫血组 (n=25)	126.52 ± 13.72	5.74 ± 4.79	68.68 ± 34.77	8.04 ± 1.37	36.92 ± 5.69	3.02 ± 2.17	307.31 ± 170.37	3.27 ± 2.71
t 值	10.546	2.867	2.877	2.014	5.997	3.568	3.467	5.623
P 值	0.000	0.005	0.005	0.044	0.000	0.001	0.001	0.000

表 4 男性 DN 患者贫血影响因素的 Logistic 回归分析参数

变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
年龄	-0.094	0.064	2.147	0.143	0.91	0.105	1.874
BMI	-0.211	0.132	2.55	0.11	0.81	0.098	1.907
DD	0.296	0.11	7.211	0.007	1.345	0.985	2.374
eGFR	-0.042	0.017	6.026	0.014	0.958	0.141	2.079
ALB	-0.144	0.073	3.87	0.049	0.866	0.175	2.214
HbA1c	-0.209	0.165	1.616	0.204	0.811	0.133	1.974
TG	-0.886	0.483	3.364	0.067	0.412	0.069	1.235
hs-CRP	0.212	0.078	7.263	0.007	1.236	0.876	2.441

表 5 女性 DN 患者贫血影响因素的 Logistic 回归分析参数

变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
年龄	-0.049	0.043	1.296	0.255	0.952	0.098	3.102
BMI	0.041	0.108	0.142	0.706	1.042	0.774	2.877
DD	-0.039	0.072	0.291	0.589	0.962	0.805	2.693
eGFR	-0.027	0.016	2.829	0.093	0.974	0.204	3.357
ALB	-0.219	0.074	8.713	0.003	0.804	0.117	2.336
HbA1c	-0.077	0.101	0.587	0.443	0.926	0.140	2.785
hs-CRP	0.239	0.11	4.673	0.031	1.270	0.899	3.214

经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较经 LSD- t 检验, II a 型 DN 患者 Hb 水平高于其他型 ($P < 0.05$)。男性和女性 DN 患者各病型分型 Hb 水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较经 LSD- t 检验, 男性和女性 II a 型 DN 患者 Hb 水平高于其他型 ($P < 0.05$)。见表 6。

2.5.2 肾小管评分与贫血的关系 非贫血组与贫血组肾小管损伤评分比较, 经非参数检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 非贫血组低于贫血组 (见表 7)。

表 6 DN 患者病理分型与 Hb 的关系 ($g/L, \bar{x} \pm s$)

病理分型	男性	女性	合计
II a	124.81 ± 19.53	120.31 ± 23.84	123.19 ± 20.80
II b	103.79 ± 27.37	101.6 ± 13.63	102.66 ± 21.02
III	107.77 ± 20.33	95.90 ± 17.02	102.54 ± 19.75
IV	107.91 ± 19.64	99.65 ± 21.82	102.58 ± 21.12
F 值	3.225	4.306	7.359
P 值	0.027	0.047	0.000

表 7 两组患者肾小管损伤评分比较 [分, M (P₂₅, P₇₅)]

组别	小管间质病变		血管病变		合计
	肾小管间质纤维化及萎缩	肾小管间质炎症	血管玻璃样变	血管硬化	
非贫血组 (n=61)	2 (1, 2)	1 (1, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 0)	3 (2, 4)
贫血组 (n=140)	2 (2, 3)	2 (1, 2)	1 (0, 2)	0 (0, 1)	5 (4, 6)
Z 值	3.106	3.579	3.884	0.561	5.219
P 值	0.000	0.000	0.000	0.310	0.000

男性和女性 DN 患者中, 非贫血组与贫血组肾小管损伤评分比较, 经非参数检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 非贫血组低于贫血组 (见表 8、9)。

表 8 男性 DN 患者肾小管损伤评分比较 [分, M (P₂₅, P₇₅)]

组别	小管间质病变		血管病变		合计
	肾小管间质纤维化及萎缩	肾小管间质炎症	血管玻璃样变	血管硬化	
非贫血组 (n=36)	1 (1, 2)	1 (1, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 0)	3 (2, 4)
贫血组 (n=72)	2 (2, 3)	2 (1, 2)	0.5 (0, 2)	0 (0, 0)	4.5 (4, 6)
Z 值	3.347	2.353	2.904	0.603	5.662
P 值	0.000	0.010	0.009	0.295	0.000

表 9 女性 DN 患者肾小管损伤评分比较 [分, M (P₂₅, P₇₅)]

组别	小管间质病变		血管病变		合计
	肾小管间质纤维化及萎缩	肾小管间质炎症	血管玻璃样变	血管硬化	
非贫血组 (n=25)	2 (1, 2)	1 (1, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 0)	3 (2, 4)
贫血组 (n=68)	2 (2, 3)	2 (1, 2)	0.5 (0, 2)	0 (0, 0)	5 (4, 6)
Z 值	2.883	3.476	2.205	1.835	5.371
P 值	0.003	0.000	0.019	0.061	0.000

3 讨论

本研究基于 DN 的病理诊断, 首次分析 DN 病理分型、肾小管间质损伤评分与贫血的关系。结果发现, 在 201 例 DN 患者中, 非贫血组 eGFR、HbA_{1c}、ALB、TG、LDL-C、SI、TRF、EPO 高于贫血组;

UACR、DD、hs-CRP 低于贫血组。Hb 水平本身与性别密切相关, 因此进一步按性别进行分组, 结果发现男性 DN 患者中, eGFR、DD、ALB、hs-CRP 与 DN 贫血相关; 女性 DN 患者中, ALB、hs-CRP 与贫血相关。此外, 根据 DN 病理分型进行分组, II a 型与其余患者 Hb 水平有差异, 贫血组肾小管和间质损伤评分高于非贫血组。

目前已经证实, 在 CKD 患者中, 贫血的发生率随肾功能的下降而逐渐升高, 当 CKD 患者进入 G5 期时贫血已非常普遍^[6]。一项样本量 >100 万的 CKD 患者调查研究显示, 糖尿病占 5%, 其贫血的发病率约为 30%, 是一般 CKD 患者的 2 倍^[9]。本研究结果发现, DN 患者中, 非贫血组和贫血组相比, 前者的肾功能优于后者, 伴随肾功能进展, 贫血的发生率逐渐升高, 到 G5 期时, 贫血发生率 >91%。然而, Logistic 回归分析显示, 在女性 DN 患者中这种关联并不显著。考虑到样本量有限、行肾穿刺的患者肾功能水平相对集中等因素, 该结果并不能说明女性患者肾功能与贫血发生无关。

为进一步探究肾功能影响 Hb 水平的机制, 本实验评估 DN 的病理分型、肾小管损伤程度与贫血的关系。虽然有研究发现 DN 病理分型与其自然病程相符^[17], 但是目前有观点认为 DN 病理分型并不能完全解释病程的进展^[18]。本实验同样发现, DN 病理分型与贫血并非线性相关, 仅在 DN 早期 (II a 型) Hb 水平较其余各型 (II b、III、IV 型) 升高, 而 II b、III、IV 型患者 Hb 水平无差异。该现象提示, 肾功能损伤对 Hb 水平的影响可能存在一定的界值, 即肾功能损伤早期对 Hb 的影响并不显著, 超过特定界值后 Hb 下降明显, 其涉及的机制尚不明确。目前研究认为, 肾小管和间质损伤是肾功能恶化的独立危险因素之一^[19]。本实验同样分析肾小管间质损伤评分与贫血的关系, 结果发现无论在男性还是女性 DN 患者中, 贫血组肾小管损伤评分较非贫血组均升高。本研究结果发现, 贫血组 ALB 降低, 24h 尿蛋白和 UACR 升高。同时相关性分析提示, ALB 降低与尿蛋白的增多有关。考虑到蛋白尿排泄可促进肾小管间质损伤, 导致 EPO 产生减少或缺氧诱导因子 -1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达异常, HIF-1 α 在肾脏的表达主要位于肾小管上皮细胞^[20], 因此 EPO 合成减少及 HIF-1 α 的激活可能是 DN 患者发生贫血重要机制之一^[21]。本研究结果显示, 非贫血组 EPO 水平高于贫血

组, 亦证实了上述观点。

铁缺乏在 DN 贫血的发生、发展中发挥重要作用^[22]。本研究结果发现, 贫血组 SI、TRF 低于非贫血组, 同时合并 hs-CRP 升高, 该现象提示铁利用障碍可能是 DN 患者发生贫血的重要因素。此外, 两组患者铁蛋白水平无差异。有研究发现, 糖尿病合并 CKD 患者的铁蛋白水平较非糖尿病 CKD 患者明显增加, 表明糖尿病 CKD 患者的亚临床炎症状态可能是该差异最重要的潜在因素^[16]。但是, 对于均为 DN 患者的两组人群, 铁蛋白的改变就变得微乎其微。因此, 铁蛋白含量的变化不仅可以用于判断铁负荷状态, 而且可能是炎症或者感染的表现之一。

糖尿病患者中, 高血糖、高血压、血脂代谢异常均可以促进炎症反应的发生, 包括氧化应激、一氧化氮合成酶失调、糖化终末产物的产生、核转录因子- κ B 的激活等。激活的内皮细胞促进炎症因子的表达, 如白介素-1、肿瘤坏死因子- α 、hs-CRP, 这些炎症产物抑制缺氧诱导的 EPO 产生^[22]。本研究结果表明, 两组患者 hs-CRP 水平有差异, 伴随 Hb 下降, hs-CRP 水平上升, 与以往研究结果一致^[23-24]。有研究发现, 合并糖尿病 CKD 患者较非糖尿病 CKD 患者 SI 蛋白水平更高, 该研究指出这种变化更倾向于慢性炎症作用^[16]。铁蛋白水平并非储存铁的指标, 而是炎症或者感染的标志物。

肾素血管紧张素醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 除参与稳定调控血压及心血管系统外, 在红细胞生成中也发挥重要作用。血管紧张素 II 通过增加 EPO 的合成, 促进红细胞生成, RAAS 的激活会导致入球小动脉扩张, 出球小动脉收缩, 使肾小球滤过率保持在稳定的水平, 从而减少肾血流量和供氧^[25-26]。糖尿病患者往往存在低肾素活性和低醛固酮水平, 血管紧张素转化酶抑制剂可通过抑制上述作用, 从而影响红细胞的生成, 导致贫血^[27]。然而, 本研究结果表明, DN 患者使用血管紧张素转化酶抑制剂类药物并未对 Hb 水平造成影响。考虑纳入研究对象大多为首诊患者, 在入院前干预治疗者较少, 这可能是导致两组患者使用血管紧张素转化酶抑制剂类药物后 Hb 水平无差异的原因。

本研究不足之处在于: ①样本量较少, 就诊患者评估后, 符合适应证者方可行肾脏穿刺检查, 并且穿刺结果提示有一部分患者为非 DN (糖尿病合并 CKD), 在一定程度上减少了样本量。②本文仅为单

中心的研究, 后续实验将继续补充病例并完善结果, 同时需要多中心合作作为临床治疗提供更可靠的依据。

综上所述, 影响 DN 贫血的影响因素包括 DD、肾功能、铁代谢、微炎症状态等。其中, 肾功能与贫血相关的机制主要涉及肾小管和间质的损伤。肾小管损伤所致贫血的机制还需要更多基础和临床研究来进一步探讨, 也是笔者下一步的研究方向。

参 考 文 献:

- [1] FORBES J M, COOPER M E. Mechanisms of diabetic complications[J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(1): 137-188.
- [2] LIM A. Diabetic nephropathy-complications and treatment[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2014, 7: 361-381.
- [3] 丁波, 李冬梅, 马建华. 糖尿病患者合并贫血临床原因分析 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(26): 124-127.
- [4] 李敏州. 糖尿病肾病合并肾性贫血的中医药治疗 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(2): 187-188.
- [5] 熊扬眉, 丁国华, 石明, 等. 慢性肾脏病患者 24h 尿蛋白定量与贫血的关系研究 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(22): 2739-2745.
- [6] MEHDI U, TOTO R D. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1320-1326.
- [7] JAKIĆ M, JAKIĆ M, ZIBAR L, et al. Diabetic nephropathy and prevention of diabetic nephropathy caused chronic renal insufficiency[J]. *Lijec Vjesn*, 2009, 131(131): 218-225.
- [8] 郭正勇, 许洪涛, 张苗. CKD III ~ V 期糖尿病肾病患者贫血特点分析 [J]. *浙江临床医学*, 2016, 18(7): 1217-1219.
- [9] SUN H K, LEE K A, JIN H Y, et al. The relationship between anemia and the initiation of dialysis in patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39(3): 240-246.
- [10] IKEDA M, NAKAO M, HIRANO K, et al. Possible prevention of dialysis-requiring congestive heart failure by angiotensin-II receptor blockers in non-dialysis Japanese patients with Stage 5 chronic kidney disease[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16(4): 1175-1184.
- [11] 丁文娟, 潘玲, 黎艳培, 等. 慢性肾脏病不同分期患者贫血与铁代谢的关系 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2014, 22(3): 276-279.
- [12] 陈燊, 黄雯. 2008 年北京市新增血液透析患者肾性贫血治疗达标率及年龄和性别对其影响 [J]. *中国全科医学*, 2011, 14(23): 2625-2627.
- [13] TERVAERT T W, MOOYAART A L, AMANN K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(4): 556-563.
- [14] 俞小芳, 蔡洁茹, 焦晓燕, 等. 183 例成人特发性膜性肾病患者流行病学特点和疗效相关因素 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(8): 582-588.
- [15] 肾性贫血诊断和治疗共识中国专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识 (2014 修订版) [J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 30(9): 712-716.

- [16] LOUTRADIS C, SKODRA A, GEORGIANOS P, et al. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: a nested case-control study[J]. *World J Nephrol*, 2016, 5(4): 358-366.
- [17] KANSAL A, CHOUHAN M, SINGH N, et al. Study of anemia in diabetes and its association with diabetic retinopathy[J]. *International Journal of advances in medicine*, 2017, 4(5): 1437-1440.
- [18] AFROZ T, SAGAR R, REDDY S, et al. Clinical and histological correlation of diabetic nephropathy[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2017, 28(4): 836-841.
- [19] 张函, 章晓燕, 卢泽军, 等. 吸烟对 IgA 肾病 (IgAN) 患者肾功能和肾小管间质及血管病变的影响 [J]. *复旦学报 (医学版)*, 2014, 41(3): 315-320.
- [20] KONG K H, OH H J, LIM B J, et al. Selective tubular activation of hypoxia-inducible factor-2alpha has dual effects on renal fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11351.
- [21] THOMAS J L, PHAM H, LI Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha activation improves renal oxygenation and mitochondrial function in early chronic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(2): F282-F290.
- [22] PAPPA M, DOUNOUSI E, DUNI A, et al. Less known pathophysiological mechanisms of anemia in patients with diabetic nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(8): 1365-1372.
- [23] PERLMAN A S, CHEVALIER J M, WILKINSON P, et al. Serum inflammatory and immune mediators are elevated in early stage diabetic nephropathy[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2015, 45(3): 256-263.
- [24] YOU Y K, HUANG X R, CHEN H Y, et al. C-Reactive protein promotes diabetic kidney disease in db/db mice via the CD32b-Smad3-mTOR signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26740.
- [25] 季芬, 徐玉音, 范亚平, 等. 促红细胞生成素对血管紧张素 II 诱导的系膜细胞增殖及 I/IV 型胶原和纤维连接蛋白表达的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2015, 18(26): 3177-3181.
- [26] 刘慧丽, 梁丽贞, 吴春丽. 促红细胞生成素和血管紧张素受体拮抗剂对脑缺血再灌注后梗死体积和脑组织水肿的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(3): 279-283.
- [27] 汤迎春. 血管紧张素 II 受体拮抗药及血管紧张素转换酶抑制剂对血液透析患者重组人红细胞生成素疗效的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(1): 54-56.

(童颖丹 编辑)