

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.13.008

文章编号: 1005-8982(2020)13-0037-05

2型糖尿病患者血清淀粉样蛋白A、血清铁蛋白水平与糖尿病肾病的相关性研究

徐军霞, 吴心池

(江阴市人民医院 内分泌科, 江苏 江阴 214400)

摘要:目的 探究2型糖尿病(T2DM)患者血清淀粉样蛋白A(SAA)、血清铁蛋白(SF)水平与糖尿病肾病(DKD)的相关性。**方法** 随机选取2017年3月—2018年9月江阴市人民医院DKD患者60例为研究组,同期该院T2DM不合并DKD患者60例为对照组,另选取健康者60例作为健康组。检测、计算并比较每位患者的尿白蛋白与尿肌酐比值(UACR)和肾小球滤过率(eGFR)。检测血清中SF及SAA水平。采用Spearman法分析患者血清SF、SAA水平与eGFR或UACR的相关性。采用Logistic多元回归模型分析SF、SAA水平与DKD的关系。**结果** 研究组血清SF及SAA水平高于对照组和健康组($P < 0.05$),对照组血清SF及SAA水平高于健康组($P < 0.05$)。血清SF、SAA分别与UACR呈正相关($r_s = 0.495$ 和 0.506 ,均 $P = 0.000$),与eGFR呈负相关($r_s = -0.421$ 和 -0.434 , $P = 0.002$ 和 0.001)。Logistic回归分析结果显示,SF、SAA水平高是DKD的危险因素($P < 0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,eGFR检测DKD的曲线下面积(AUC)为 0.675 (95%CI: $0.465, 0.884$),敏感性和特异性分别为 72.8% (95%CI: $69.2, 74.5$)和 80.2% (95%CI: $78.6, 81.3$);UACR检测DKD的AUC为 0.814 (95%CI: $0.650, 0.977$),敏感性和特异性分别为 74.6% (95%CI: $71.3, 76.8$)和 82.4% (95%CI: $80.4, 84.7$);SF+SAA联合检测DKD的AUC为 0.950 (95%CI: $0.875, 1.000$),敏感性和特异性分别为 82.1% (95%CI: $79.5, 84.9$)和 90.1% (95%CI: $88.5, 92.2$)。SF+SAA联合检测的诊断价值高于eGFR和UACR检测。**结论** SF和SAA在一定程度上可以反映eGFR,两者联合检测可作为DKD早期诊断的方法。

关键词: 2型糖尿病;糖尿病肾病;血清铁蛋白;血清淀粉样蛋白A

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Study on correlation between SAA, SF levels and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

Jun-xia Xu, Xin-chi Wu

(Department of Endocrinology, Jiangyin People's Hospital, Jiangyin, Jiangsu 214400, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between serum amyloid A protein (SAA), serum ferritin (SF) and diabetic nephropathy (DKD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Sixty patients with DKD between March 2017 and September 2018 were enrolled in the study group. In the same period, 60 patients with T2DM without DKD were in the control group, and 60 healthy subjects were included in the healthy group. The urinary albumin/creatinine ratio (UACR) and glomerular filtration rate (eGFR) were measured, calculated, and compared for each patient. Serum levels of SF and SAA were measured. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum SF, SAA levels and eGFR or UACR. Logistic multiple regression analysis was used to analyze the relationship between SF, SAA levels and DKD. **Results** Serum SF and SAA in the study group were significantly higher than those in the control group and healthy group ($P < 0.05$). Serum SF and SAA in the control group were significantly higher than those in the healthy group ($P < 0.05$). Serum SF and SAA were positively

收稿日期: 2020-01-06

correlated with UACR ($r_s = 0.495$ and 0.506 , all $P = 0.000$) and negatively correlated with eGFR ($r_s = -0.421$ and -0.434 , $P = 0.002$ and 0.001). ROC curve analysis showed that the area under the curve of SF + SAA was 0.950 (95% CI: $0.875, 1.000$), sensitivity and specificity were 82.1% and 90.1% , respectively; the area under the curve of eGFR for DKD was 0.675 (95% CI: $0.465, 0.884$), sensitivity and specificity were 72.8% and 80.2% , respectively; and that under the curve of UACR for DKD was 0.814 (95% CI: $0.650, 0.977$), sensitivity and specificity were 74.6% and 82.4% , respectively. The diagnostic value of combined detection of SF + SAA is higher than that of eGFR and UACR. **Conclusion** SF and SAA can reflect glomerular filtration rate to a certain extent. The combined detection of SF and SAA can be used as a method for early diagnosis of DKD.

Keywords: diabetes mellitus, type 2; diabetic kidney disease; serum ferritin; serum amyloid A protein

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DKD) 是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 最常见的并发症之一, 晚期出现的严重肾衰竭是引起 T2DM 患者死亡的原因之一^[1]。目前关于 T2DM 的早期诊断方法主要是尿白蛋白与尿肌酐比值 (urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR) 及对微量白蛋白尿 (Microalbuminuria, mAlb) 的检测, 但 mAlb 波动较大, 并且约 10% 的 DKD 患者 mAlb 正常^[2], UACR 检测存在较多影响因素, 如感染、发热、显著高血糖、显著高血压、24 h 内运动、心力衰竭、月经等, 因此, 寻找一种更为有效的早期诊断 DKD 的方法具有重大意义。血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 参与对造血和免疫系统的调控, 同时作为氧化应激指标, 可引起微血管的病变参与 DKD 的发生^[3-4]。血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A protein, SAA) 作为一种急性时相蛋白与炎症反应密切相关, 并且已经有研究发现低 SAA 水平预示着 DKD 更好的预后^[5]。本研究主要通过探讨 SF 及 SAA 与肾功能关系, 为临床早期预防 DKD 提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取 2017 年 3 月—2018 年 3 月江阴市人民医院诊治的 DKD 患者 60 例作为研究组。其中, 男性 33 例, 女性 27 例; 年龄 $55 \sim 65$ 岁, 平均 (51.24 ± 4.54) 岁; 病程 $2 \sim 11$ 年, 平均 (4.21 ± 1.18) 年; 体重指数 (24.13 ± 1.78) kg/m^2 。随机选择同期该院 T2DM 不合并 DKD 的患者 60 例作为对照组。其中, 男性 32 例, 女性 28 例; 年龄 $42 \sim 80$ 岁, 平均 (50.11 ± 4.57) 岁; 病程 $2.5 \sim 9.0$ 年, 平均 (4.06 ± 1.19) 年; 体重指数 (23.04 ± 1.86) kg/m^2 。随机选择同期该院健康者 60 例作为健康组。男性 31 例, 女性 29 例; 年龄 $42 \sim 80$ 岁, 平均 (49.82 ± 4.82) 岁; 体重指数 (22.64 ± 2.04) kg/m^2 。3 组受试者一般资料比较, 差异

无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。研究经本院医学伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: ①年龄 $40 \sim 80$ 岁; ②符合关于 T2DM 的诊断标准^[6], 其中研究组符合 DKD 的诊断标准^[6]; ③各项检查资料完整。排除标准: ①合并急性损伤性疾病、炎症及感染, 或在 6 个月内接受过大型手术的患者; ②合并贫血等血液系统疾病或在 6 个月内使用过铁剂类药物的患者; ③合并自身免疫性疾病及其他类型内分泌疾病、代谢性疾病的患者; ④3 个月内服用过影响肾功能的药物; ⑤合并恶性肿瘤或肝肾疾病的患者; ⑥哺乳或妊娠期及月经期妇女。

1.3 肾功能评估方法

患者入组后收集晨尿 $3 \sim 4$ ml, 用全自动生化分析仪 (ROCHE cobas 8000, 瑞士罗氏公司) 检测 UACR。根据改良肾脏疾病 (modification of diet in renal disease, MDRD) 公式计算估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR): $\text{eGFR} [\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)] = 175 \times \text{Cr}^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179} \times 0.79$ 。

1.4 患者血清 SF 及 SAA 检测

患者入组后抽取外周静脉血 5 ml, 离心取上层血清, 用酶联免疫吸附试验检测每份血清样本中 SF 及 SAA 水平, 试剂盒购自南京凯基生物科技有限公司, 严格按照说明书方法加入一抗和二抗。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验或方差分析, 进一步两两比较用 LSD- t 检验; 计数资料用构成比表示, 比较采用 χ^2 检验; 相关性分析用 Spearman 法; 影响因素的分析采用多元 Logistic 回归模型; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, $P < 0.05$ 为差异无统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者血清 SF 及 SAA 比较

3 组受试者血清 SF 和 SAA 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究组血清 SF 及 SAA 高于对照组 ($t = 14.259$ 和 18.324 , 均 $P = 0.000$), 对照组血清 SF 及 SAA 高于健康组 ($t = 11.532$ 和 12.533 , 均 $P = 0.000$)。见表 1。

2.2 血清 SF、SAA 水平与 eGFR 或 UACR 的相关性

血清 SF、SAA 水平与 UACR 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 eGFR 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 影响 DKD 的单因素分析

比较两组患者的基本资料, 结果显示研究组与对照组的年龄、病程、体重指数及尿酸比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组的 SF 及 SAA 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 研究组高于对照组。见表 3。

表 1 3 组血清 SF 和 SAA 比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	SF/ (ng/ml)	SAA/ (mg/L)
健康组	76.42 ± 9.23	2.74 ± 0.45
对照组	147.54 ± 14.53 ^①	5.78 ± 1.04 ^①
研究组	224.74 ± 20.12 ^②	17.33 ± 2.88 ^②
F 值	56.817	49.662
P 值	0.000	0.000

注: ①与健康组比较, $P < 0.05$; ②与对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者相关因素的比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	病程/年	体重指数/(kg/m ²)	尿酸/(μmol/L)	SF/(ng/ml)	SAA/(mg/L)
研究组	51.24 ± 4.54	4.21 ± 1.18	23.04 ± 1.86	587.56 ± 186.45	224.74 ± 20.12	17.33 ± 2.88
对照组	50.11 ± 4.57	4.06 ± 1.19	22.64 ± 2.04	558.65 ± 174.38	147.54 ± 14.53	5.78 ± 1.04
t 值	0.426	0.375	0.274	1.046	8.583	14.438
P 值	0.683	0.734	0.836	0.117	0.000	0.000

表 4 DKD 的 Logistic 回归分析参数

变量	b	b'	S _b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
							下限	上限
SF	0.569	1.355	0.023	9.042	0.007	1.387	1.242	1.564
SAA	0.601	1.231	0.012	10.653	0.000	1.224	1.186	1.364

表 2 血清 SF、SAA 水平与 eGFR 和 UACR 的相关性

指标	UACR		eGFR	
	r _s 值	P 值	r _s 值	P 值
SF	0.495	0.000	-0.421	0.002
SAA	0.506	0.000	-0.434	0.001

2.4 DKD 的危险因素

以 SF 和 SAA 水平为自变量, DKD 的发生情况为因变量, 行逐步二元 Logistic 回归分析。设置引入变量的检验水准 $\alpha_{\text{入}} = 0.10$, 剔除变量的检验水准 $\alpha_{\text{出}} = 0.11$ 。赋值情况: SF < 200 ng/ml = 0, ≥ 200 ng/ml = 1; SAA < 10 mg/L = 0, ≥ 10 mg/L = 1。结果显示, SF [$\hat{OR} = 1.387$ (95% CI: 1.242, 1.564)], SAA [$\hat{OR} = 1.224$ (95% CI: 1.186, 1.364)] 水平高是 DKD 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 SF 及 SAA 对 DKD 的诊断价值

ROC 曲线分析显示, eGFR 截断值为 66.42 ml/min 时检测 DKD 的曲线下面积 (AUC) 为 0.675 (95% CI: 0.465, 0.884), 敏感性和特异性分别为 72.8% 和 80.2%; UACR 截断值为 27.45 mg/g 时检测 DKD 的 AUC 为 0.814 (95% CI: 0.650, 0.977), 敏感性和特异性分别为 74.6% 和 82.4%; SF 截断值为 213.53 ng/ml, SAA 截断值为 14.25 mg/L 时 SF+SAA 联合检测 DKD 的 AUC 为 0.950 (95% CI: 0.875, 1.000), 敏感性和特异性分别为 82.1% 和 90.1%。SF+SAA 联合检测的诊断价值高于 eGFR 和 UACR 检测。见表 5 和图 1。

表 5 血清 SF 和 SAA 对 DKD 的诊断价值

指标	截断值	AUC	95% CI		S_b	P 值	敏感性 /%	95% CI		特异性 /%	95% CI	
			下限	上限				下限	上限		下限	上限
eGFR	66.42	0.675	0.465	0.884	0.107	0.130	72.8	69.2	74.5	80.2	78.6	81.3
UACR	27.45	0.814	0.650	0.977	0.083	0.007	74.6	71.3	76.8	82.4	80.4	84.7
SF+SAA	213.53, 14.25	0.950	0.875	1.000	0.038	0.000	82.1	79.5	84.9	90.1	88.5	92.2

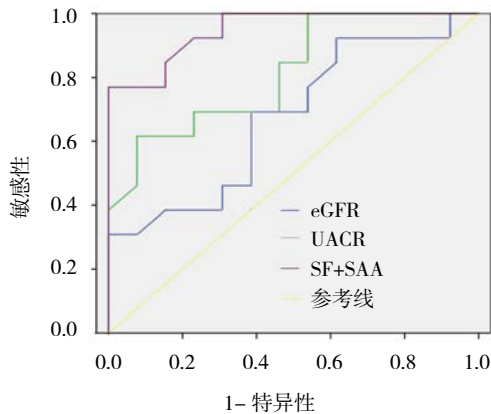


图 1 SF+SAA 联合检测 DKD 的 ROC 曲线

3 讨论

T2DM 作为一种慢性炎症性疾病和慢性代谢性疾病,存在多种并发症,其中 DKD 是最为严重的并发症之一,也是 T2DM 患者死亡的主要原因^[7-8]。DKD 一旦发展至终末期将更加难以治疗,因此 DKD 的早期预防、诊断和治疗具有重大意义,研究显示 DKD 可能与高血糖、高剪切力、氧化应激水平引起的炎症损伤及细胞凋亡有关^[9-10]。DKD 患者肾小球会出现损伤从而出现蛋白尿, mAlb 是检测 DKD 的常规方法,在临床应用时使用 UACR (mAlb/Cr) 来矫正 mAlb 的波动,但是对于 DKD 患者,早期肾功能变化方向和程度不同,导致一部分患者 mAlb 无显著升高。eGFR 是近年来被应用于中国人群肾功能检查的指标,具有较好的评估价值,但在 DKD 的早期诊断中应用有限^[11-12]。

DKD 患者肾功能受损的直接原因是由于高氧化应激水平及炎症水平引起的肾小球或肾小管上皮细胞受损^[13-14]。SF 不仅是铁储备指标,而且可作为一种氧化应激指标,在提高炎症反应的同时调节免疫系统引起的肾损伤,具体机制为促使机体生成氧自由基,使机体形成微炎症状态,继而诱导机体分泌多种炎症因子,这些炎症因子间接推进早期肾脏损伤的发生、发展,与此同时又进一步加剧体内铁代谢异常,导致机体铁蛋白水平不断升高,最终形成不断对肾脏造成损

伤的级联放大炎症反应^[15]。SAA 是一种由肝细胞合成的细胞因子,一方面当肾小球毛细血管内皮损伤时会直接引起 SAA 水平的升高,表现出类似于 C 反应蛋白的作用,招募大量的中性粒细胞至肾脏并刺激肿瘤坏死因子或白细胞介素-6 等促炎因子的水平,从而引起肾上皮细胞的炎症损伤,形成肾脏损伤的正反馈^[16]。另一方面, SAA 同高密度脂蛋白结合从而将载脂蛋白 A-1 置换出来,促使高密度脂蛋白降解。高密度脂蛋白的主要作用是运输胆固醇,上述过程可释放大量游离胆固醇造成高胆固醇血症,继而对血液黏度、凝血功能产生影响,加剧肾脏血管内皮细胞的损伤,主要表现为肾组织的缺血缺氧和肾小球硬化。本研究结果显示研究组血清 SF、SAA 水平高于对照组和健康组,血清 SF、SAA 与 UACR 呈正相关,与 eGFR 呈负相关。结果还显示, SF、SAA 水平高是 DKD 的高危因素。过往研究显示 SF 水平与尿白蛋白水平呈正相关,并且 SF 与肾损伤程度相关,可作为 DKD 的诊断指标^[17]。SAA 也与 Cr、尿素氮等肾功能指标相关^[18]。且进一步的研究结果也显示, SF+SAA 联合检测 DKD 的 ROC 值高于 UACR 或 eGFR。SF 及 SAA 可以分别从氧化应激反应及炎症反应 2 个方面评估肾损伤程度。

综上所述, SF 和 SAA 在一定程度上可以反映 eGFR, 两者联合检测可作为 DKD 早期诊断的方法。本研究的主要不足在于观察指标较少,并且 SF 及 SAA 对 DKD 的早期诊断效能还需要进一步研究。

参考文献:

- [1] BHATTACHARJEE N, BARMA S, KONWAR N, et al. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: an update[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2016, 791(15): 8-24.
- [2] SANG S K, KIM J H, KIM I J. Current challenges in diabetic nephropathy: early diagnosis and ways to improve outcomes[J]. *Endocrinology & Metabolism*, 2016, 31(2): 245-253.
- [3] KROLEWSKI A S. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(6): 954-962.

- [4] SAULNIER P J, DIETER B P, TANAMAS S K, et al. Association of serum amyloid a with kidney outcomes and all-cause mortality in American indians with type 2 diabetes[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(4): 276-284.
- [5] MAO J Y, SUN J T, YANG K, et al. Serum amyloid a enrichment impairs the anti-inflammatory ability of HDL from diabetic nephropathy patients[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(10): 1538-1543.
- [6] 贾伟平. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华医学会糖尿病学分会, 2017, 10(1): 2-67.
- [7] MAEDA M, MURAKAMI T, MUHAMMAD N, et al. Experimental transmission of systemic AA amyloidosis in autoimmune disease and type 2 diabetes mellitus model mice[J]. *Exp Anim*, 2016, 65(4): 427-436.
- [8] 张琳琪. 2 型糖尿病患者血清铁蛋白与周围血管病变的关系 [J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(6): 15-18.
- [9] 赵成玉, 周娟. 藏族 2 型糖尿病患者血清铁和铁蛋白的变化及其与胰岛素抵抗的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(16): 3846-3849.
- [10] 王然, 佟成媛. 糖尿病肾病患者尿微量白蛋白、免疫球蛋白 G、转铁蛋白和视黄醇结合蛋白的检测及意义 [J]. 医学信息, 2019, 32(7): 175-176.
- [11] SEGO S. Pathophysiology of diabetic nephropathy[J]. *Journal of the American Nephrology Nurses Association*, 2017, 12(6): 391-399.
- [12] 周芸, 吴书楷. 血清淀粉样蛋白 A、胱抑素 C 与尿白蛋白 / 肌酐比值联合检测在早期糖尿病肾病中的诊断意义分析 [J]. 中国实用医药, 2018, 13(26): 26-27.
- [13] 钟毓琼, 曾小变, 叶志东. 血清 NGAL 和淀粉样蛋白 A 在糖尿病肾病诊断中的价值 [J]. 广东医科大学学报, 2018, 36(4): 411-413.
- [14] ZEWINGER S, DRECHSLER C, KLEBER M E, et al. Serum amyloid a: high-density lipoproteins interaction and cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(43): 3007-3016.
- [15] FERREIRA K P, OLIVEIRA S R, KALLAUR A P, et al. Disease progression and oxidative stress are associated with higher serum ferritin levels in patients with multiple sclerosis[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2017, 15(373): 236-241.
- [16] ANDERBERG R J, DIETER B P, MEEK R L, et al. An inflammatory nexus: serum amyloid a and inflammation in diabetic kidney disease[J]. *World Journal of Diabetes*, 2015, 5(4): 431-443.
- [17] 杨宏秀, 张会芬, 刘丽, 等. 血清 NGAL、TRF、hs-CRP 及 SF 在糖尿病肾病诊断中的价值 [J]. 山东医药, 2017, 57(46): 50-52.
- [18] 张如霖, 王弘明, 彭霞, 等. 血清淀粉样蛋白 A、胱抑素 C 与尿白蛋白 / 肌酐比值联合检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值 [J]. 检验医学, 2018, 33(2): 97-100.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 徐军霞, 吴心池. 2 型糖尿病患者血清淀粉样蛋白 A、血清铁蛋白水平与糖尿病肾病的相关性研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(13): 37-41.