

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.15.003

文章编号: 1005-8982 (2025) 15-0016-07

继发性肾病专题·论著

外周血 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2对老年2型糖尿病患者早期肾功能损害及蛋白尿进展的评估价值*

吕晓伟¹, 刘倩¹, 周欢欢¹, 谢文焱², 牛尚梅¹, 韩世超¹

(1. 邯郸市第一医院 内分泌二科, 河北 邯郸 056004; 2. 邯郸市中心医院
肿瘤内一科, 河北 邯郸 056001)

摘要: **目的** 分析外周血 $\beta 2$ 微球蛋白、三叶因子3(TFF3)、脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)对老年2型糖尿病患者早期肾功能损害及蛋白尿进展的价值。**方法** 选择2021年3月—2024年5月邯郸市第一医院收治的97例老年2型糖尿病患者,根据Mogensen糖尿病肾病(DN)分期标准分为Ⅲ期组(35例)、Ⅳ期组(20例)、Ⅴ期组(11例)及非DN组(31例)。比较早期肾功能损害患者与非DN患者血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2水平。采用Spearman法分析血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2与老年2型糖尿病患者早期肾功能损害的相关性。根据老年2型糖尿病患者是否发生蛋白尿进展分为发生组(23例)与非发生组(74例)。多因素一般Logistic回归模型分析老年2型糖尿病患者发生蛋白尿进展的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2的预测价值。**结果** Ⅴ期组血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2水平均高于Ⅲ期组、Ⅳ期组及非DN组($P < 0.05$),Ⅳ期组血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3和Lp-PLA2水平均高于Ⅲ期组和非DN组($P < 0.05$),Ⅲ期组血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3和Lp-PLA2水平高于非DN组($P < 0.05$)。Spearman相关性分析结果显示,血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2与老年2型糖尿病患者早期肾功能损害均呈正相关($r_s = 0.573, 0.625$ 和 $0.594, P < 0.05$)。发生组二甲双胍使用率、血肌酐、血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3和Lp-PLA2水平均高于非发生组($P < 0.05$)。多因素一般Logistic回归分析结果显示,使用二甲双胍[$\hat{OR} = 4.821(95\% CI: 2.119, 10.967)$]、血清 $\beta 2$ 微球蛋白水平高[$\hat{OR} = 5.217(95\% CI: 2.294, 11.869)$]、血清TFF3水平高[$\hat{OR} = 4.112(95\% CI: 1.808, 9.355)$]、血清Lp-PLA2水平高[$\hat{OR} = 3.777(95\% CI: 1.660, 8.593)$]均为老年2型糖尿病患者发生蛋白尿进展的危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2水平及三者联合预测老年2型糖尿病患者发生蛋白尿进展的敏感性分别为78.26%(95% CI: 0.725, 0.874)、82.61%(95% CI: 0.818, 0.935)、91.30%(95% CI: 0.856, 0.991)、91.30%(95% CI: 0.851, 0.996);特异性分别为85.14%(95% CI: 0.783, 0.961)、83.78%(95% CI: 0.764, 0.946)、72.97%(95% CI: 0.654, 0.816)、93.24%(95% CI: 0.883, 0.998);曲线下面积分别为0.799(95% CI: 0.682, 0.915)、0.843(95% CI: 0.721, 0.967)、0.796(95% CI: 0.679, 0.912)、0.909(95% CI: 0.778, 1.043),联合预测价值更高。**结论** 血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2水平与老年2型糖尿病患者早期肾功能损害均有相关性,三者预测老年2型糖尿病患者蛋白尿进展中具有重要价值,且三者联合的预测价值更高。

关键词: 2型糖尿病; 肾功能损害; $\beta 2$ 微球蛋白; 三叶因子3; 脂蛋白相关磷脂酶A2; 老年; 蛋白尿进展; 预测价值

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

收稿日期: 2025-03-02

* 基金项目: 河北省自然科学基金(No: H2022110019)

[通信作者] 韩世超, E-mail: 312027989@qq.com; Tel: 13191726665

Evaluation value of peripheral blood $\beta 2$ -microglobulin, TFF3, and Lp-PLA2 in assessing early renal impairment and proteinuria progression in elderly patients with type 2 diabetes mellitus*

LÜ Xiao-wei¹, Liu Qian¹, Zhou Huan-huan¹, Xie Wen-yao², Niu Shang-mei¹, Han Shi-chao¹

(1. The Second Department of Endocrinology, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056004, China; 2. The First Department of Oncology, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China)

Abstract: Objective To evaluate the value of peripheral blood $\beta 2$ -microglobulin ($\beta 2$ -m), trefoil factor 3 (TFF3), and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in assessing early renal function impairment and proteinuria progression in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Ninety-seven elderly T2DM patients admitted to Handan First Hospital from March 2021 to May 2024 were enrolled. According to the Mogensen diabetic nephropathy (DN) staging criteria, patients were divided into stage III group ($n = 35$), stage IV group ($n = 20$), stage V group ($n = 11$), and non-DN group ($n = 31$). Serum levels of $\beta 2$ -m, TFF3, and Lp-PLA2 were compared between patients with early renal impairment (stages III-V) and the non-DN group. Spearman correlation analysis was used to assess the relationships between serum $\beta 2$ -m, TFF3, Lp-PLA2 levels and early renal impairment. Patients were further divided into a progression group ($n = 23$, developed proteinuria progression) and a non-progression group ($n = 74$). Multivariate logistic regression was performed to identify factors influencing proteinuria progression. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate the predictive value of $\beta 2$ -m, TFF3, and Lp-PLA2. **Results** Serum $\beta 2$ -m, TFF3, and Lp-PLA2 levels in the stage V group were significantly higher than those in the stage III, stage IV, and non-DN groups ($P < 0.05$). Levels in the stage IV group were significantly higher than those in the stage III and non-DN groups ($P < 0.05$). Levels in the stage III group were significantly higher than those in the non-DN group ($P < 0.05$). Spearman analysis revealed positive correlations between serum $\beta 2$ -m, TFF3, Lp-PLA2 levels and early renal impairment ($r = 0.512, 0.508, 0.594$ respectively, $P < 0.05$). The progression group had a higher metformin usage rate, serum creatinine (Scr), $\beta 2$ -m, TFF3, and Lp-PLA2 levels compared to the non-progression group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression identified metformin use [$\hat{OR} = 4.821$ (95% CI: 2.119, 10.967)], high $\beta 2$ -m [$\hat{OR} = 5.217$ (95% CI: 2.294, 11.869)], high TFF3 [$\hat{OR} = 4.112$ (95% CI: 1.808, 9.355)], and high Lp-PLA2 [$\hat{OR} = 3.777$ (95% CI: 1.660, 8.593)] as independent risk factors for proteinuria progression ($P < 0.05$). ROC analysis showed that the sensitivities of $\beta 2$ -m, TFF3, Lp-PLA2, and their combination for predicting progression were 78.26% (95% CI: 0.725, 0.874), 82.61% (95% CI: 0.818, 0.935), 91.30% (95% CI: 0.856, 0.991), and 91.30% (95% CI: 0.851, 0.996), respectively; specificities were 85.14% (95% CI: 0.783, 0.961), 83.78% (95% CI: 0.764, 0.946), 72.97% (95% CI: 0.654, 0.816), and 93.24% (95% CI: 0.883, 0.998), respectively. The areas under the curve were 0.799 (95% CI: 0.682, 0.915), 0.843 (95% CI: 0.721, 0.967), 0.796 (95% CI: 0.679, 0.912), and 0.909 (95% CI: 0.778, 1.043), respectively, indicating higher predictive value for the combination. **Conclusion** Serum $\beta 2$ -m, TFF3, and Lp-PLA2 levels are positively correlated with early renal impairment in elderly T2DM patients. These biomarkers hold significant value in predicting proteinuria progression, with the combination demonstrating superior predictive efficacy.

Keywords: type 2 diabetes; renal function impairment; $\beta 2$ -microglobulin; trefoil factor 3; lipoprotein-associated phospholipase A2; elderly; proteinuria progression; predictive value

据相关报道,中国 ≥ 65 岁的老年糖尿病患者约为 3 550 万,位于全球第一位,严重影响患者的生活质量^[1]。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是 2 型糖尿病最常见的微血管并发症之一,也是导致糖尿病患者死亡的主要原因之一^[2]。老年 2 型糖尿病患者多合并基础疾病,免疫功能低下,预后更

差^[3]。早期诊断和干预 DN 对于延缓其进展、预防终末期肾病具有重要意义。然而, DN 早期症状不典型,临床诊断具有一定的挑战性。因此,寻找高敏感性和高特异性的生物标志物以评估肾功能损害及蛋白尿进展显得尤为重要。 $\beta 2$ -微球蛋白是一种低分子量的蛋白质,已有研究证实,其与慢性

肾病关系密切^[4]。三叶因子3(trefoil factor family 3, TFF3)是一种在胃肠道黏膜中广泛表达的分泌型蛋白,具有多种生物学功能,包括促进黏膜修复、抑制炎症等^[5]。脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)则是一种与炎症和动脉粥样硬化密切相关的酶类,能够水解低密度脂蛋白的磷脂成分,产生促炎物质^[6]。研究表明,TFF3对妊娠糖尿病早期肾功能损伤具有一定的诊断价值^[7],Lp-PLA2也与脓毒症急性肾损伤患者的肾功能存在相关性^[8]。目前,国内尚缺乏有关外周血 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2与老年2型糖尿病患者早期肾功能损害及蛋白尿进展关系的研究报道,鉴于此,本研究旨在为老年2型糖尿病患者早期肾功能损害及蛋白尿进展的评估提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年3月—2024年5月邯郸市第一医院收治的97例老年2型糖尿病患者为研究对象。其中,男性56例,女性41例;年龄61~89岁,平均 (75.32 ± 6.17) 岁。根据Mogensen DN分期^[9]标准分为Ⅲ期组(35例,持续微量白蛋白尿,早期DN)、Ⅳ期组(20例,尿蛋白阳性,临床DN)、Ⅴ期组(11例,DN终末期)及非DN组(31例)。纳入标准:①符合《中国老年糖尿病诊疗指南(2021年版)》^[10]2型糖尿病的诊断标准;②年龄 ≥ 60 岁;③第2次与首次住院治疗的时间间隔为2~4年;④均签署知情同意书。排除标准:①合并其他内分泌疾病,如嗜铬细胞瘤、甲状腺功能障碍;②合并恶性肿瘤;③合并其他类型糖尿病或1型糖尿病;④伴有急慢性基础肾脏疾病;⑤伴有糖尿病酮症酸中毒等其他严重糖尿病合并症;⑥合并血液系统疾病;⑦患精神系统疾病。本研究已取得医院医学伦理委员会批准(No: HDYY-LW-25025)。

1.2 研究方法

1.2.1 外周血 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2水平检测 首次入院时,采集患者静脉血4 mL,3 500 r/min离心15 min,离心半径13.5 cm,取上清液,采用酶联免疫吸附试验测定血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2水平,试剂盒均购自上海臻科生物科技有限

公司。

1.2.2 蛋白尿进展评估及分组 检测患者第2次与首次住院治疗的尿蛋白定量,参照文献^[11]评估蛋白尿进展。大量蛋白尿:24 h尿蛋白定量 ≥ 300 mg;微量蛋白尿:24 h尿蛋白定量为30~<300 mg;无蛋白尿:24 h尿蛋白定量<30 mg。蛋白尿进展:大量蛋白尿患者的血肌酐(serum creatinine, Scr)水平翻倍,或微量蛋白尿进展为大量蛋白尿,或无蛋白尿进展为微量蛋白尿。根据2型糖尿病患者是否发生蛋白尿进展分为发生组(23例)与非发生组(74例)。

1.2.3 资料收集 包括年龄、性别、糖尿病家族史、吸烟史、体质量指数(body mass index, BMI)、糖尿病病程、饮酒史、用药情况、合并症,以及首次入院时实验室指标[糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、Scr、血尿酸、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、总胆固醇(total cholesterol, TC)]。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 25.0统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验或单因素方差分析,两两比较用LSD- t 检验;影响因素的分析采用多因素一般Logistic回归模型;相关性分析采用Spearman法;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早期肾功能损害患者与非DN患者血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2水平比较

非DN组、Ⅲ期组、Ⅳ期组和Ⅴ期组血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2水平的比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$);Ⅴ期组血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2水平均高于Ⅲ期组、Ⅳ期组和非DN组($P < 0.05$),Ⅳ期组血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3和Lp-PLA2水平均高于Ⅲ期组和非DN组($P < 0.05$),Ⅲ期组血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3和Lp-PLA2水平均高于非DN组($P < 0.05$)。见表1。

表 1 早期肾功能损害患者与非 DN 患者血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	$\beta 2$ 微球蛋白/ (mg/L)	TFF3/ (μ g/L)	Lp-PLA2/ (ng/mL)
非 DN 组	31	1.45 \pm 0.37	17.83 \pm 3.76	42.47 \pm 4.85
Ⅲ期组	35	2.73 \pm 0.46	28.31 \pm 4.58	49.76 \pm 5.93
Ⅳ期组	20	3.68 \pm 0.59	36.25 \pm 5.74	58.10 \pm 6.75
Ⅴ期组	11	4.82 \pm 0.78	45.11 \pm 6.67	76.24 \pm 7.46
<i>F</i> 值		150.916	109.032	95.107
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.2 血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2 水平与老年 2 型糖尿病患者早期肾功能损害的关系

Spearman 相关性分析结果显示, 血清 $\beta 2$ 微球蛋白 ($r_s=0.573, P=0.000$)、TFF3($r_s=0.625, P=0.000$)、Lp-PLA2 ($r_s=0.594, P=0.000$) 与老年 2 型糖尿病患

者早期肾功能损害均呈正相关($P<0.05$)。

2.3 发生组与非发生组临床资料比较

发生组与非发生组二甲双胍使用率、Scr、血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3 和 Lp-PLA2 水平比较, 经 χ^2 或 t 检验, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 发生组二甲双胍使用率、Scr、血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3 和 Lp-PLA2 水平均高于非发生组; 发生组与未发生组年龄、性别构成、糖尿病家族史占比、吸烟史占比、饮酒史占比、BMI、糖尿病病程、用药情况(血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂、胰岛素、他汀类药物)占比、合并症(高血压、冠心病)占比, 以及首次入院时 HbA1c、LDL-C、血尿酸、FBG、TG、HDL-C、BUN、TC 水平比较, 经 χ^2 或 t 检验, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 发生组与非发生组临床资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	糖尿病家族史 例(%)	吸烟史 例(%)	饮酒史 例(%)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程/(年, $\bar{x} \pm s$)
发生组	23	13/10	5(21.74)	7(30.43)	6(26.09)	24.37 \pm 2.75	9.56 \pm 1.73
非发生组	74	43/31	17(22.97)	21(28.38)	18(24.32)	24.81 \pm 2.56	9.20 \pm 1.54
χ^2/t 值		0.018	0.015	0.036	0.029	0.707	0.951
<i>P</i> 值		0.893	0.902	0.849	0.864	0.481	0.344

组别	用药情况 例(%)				合并症 例(%)	
	血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂	胰岛素	二甲双胍	他汀类药物	高血压	冠心病
发生组	7(30.43)	17(73.91)	16(69.57)	20(86.96)	8(34.78)	6(26.09)
非发生组	28(37.84)	52(70.27)	21(28.38)	65(87.84)	28(37.84)	22(29.73)
χ^2/t 值	0.417	0.113	12.615	0.013	0.070	0.113
<i>P</i> 值	0.518	0.736	0.000	1.000	0.791	0.736

组别	HbA1c/(%, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Scr/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	血尿酸/(mg/dL, $\bar{x} \pm s$)	FBG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
发生组	8.15 \pm 1.23	2.47 \pm 0.38	67.21 \pm 6.48	5.08 \pm 0.46	7.01 \pm 0.87	1.53 \pm 0.25
非发生组	8.24 \pm 1.28	2.41 \pm 0.35	54.10 \pm 5.34	5.01 \pm 0.49	6.92 \pm 0.90	1.49 \pm 0.27
χ^2/t 值	0.297	0.704	9.763	0.607	0.422	0.631
<i>P</i> 值	0.767	0.483	0.000	0.545	0.694	0.530

组别	HDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	BUN/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	$\beta 2$ 微球蛋白/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	TFF3/(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	Lp-PLA2/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)
发生组	1.05 \pm 0.27	5.41 \pm 0.44	4.48 \pm 0.89	3.75 \pm 0.52	38.16 \pm 5.43	57.21 \pm 6.45
非发生组	1.08 \pm 0.26	5.32 \pm 0.47	4.56 \pm 0.93	2.44 \pm 0.35	25.50 \pm 4.36	50.58 \pm 5.31
χ^2/t 值	0.479	0.814	0.364	13.860	11.454	4.964
<i>P</i> 值	0.633	0.418	0.717	0.000	0.000	0.000

2.4 老年 2 型糖尿病患者发生蛋白尿进展的多因素一般 Logistic 回归分析

以老年 2 型糖尿病患者是否发生(否 = 0, 是 =

1) 蛋白尿进展为因变量, 以是否使用二甲双胍(否 = 0, 是 = 1)、Scr 水平(实测值)、 $\beta 2$ 微球蛋白水平(实测值)、TFF3 水平(实测值)、Lp-PLA2 水平

(实测值)为自变量,进行多因素一般 Logistic 回归分析,结果显示:使用二甲双胍 [$\hat{OR}=4.821$ (95% CI: 2.119, 10.967)]、 $\beta 2$ 微球蛋白水平高 [$\hat{OR}=5.217$ (95% CI: 2.294, 11.869)]、TFF3 水平高

[$\hat{OR}=4.112$ (95% CI: 1.808, 9.355)]、Lp-PLA2 水平高 [$\hat{OR}=3.777$ (95% CI: 1.660, 8.593)]均为老年 2 型糖尿病患者发生蛋白尿进展的危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 老年 2 型糖尿病患者发生蛋白尿进展的多因素一般 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2 值	P 值	\hat{OR} 值	95% CI	
						下限	上限
二甲双胍	1.573	0.412	14.577	0.000	4.821	2.119	10.967
Scr	0.719	0.468	2.360	0.371	2.052	0.701	6.005
$\beta 2$ 微球蛋白	1.652	0.439	14.161	0.000	5.217	2.294	11.869
TFF3	1.414	0.368	14.764	0.000	4.112	1.808	9.355
Lp-PLA2	1.329	0.507	6.871	0.000	3.777	1.660	8.593

2.5 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2 及三者联合对老年 2 型糖尿病患者发生蛋白尿进展的预测价值

ROC 曲线分析结果显示,血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2 及三者联合预测老年 2 型糖尿病患者发生蛋白尿进展的敏感性分别为 78.26% (95% CI: 0.725, 0.874)、82.61% (95% CI: 0.818, 0.935)、91.30% (95% CI: 0.856, 0.991)、91.30% (95% CI:

0.851, 0.996); 特异性分别为 85.14% (95% CI: 0.783, 0.961)、83.78% (95% CI: 0.764, 0.946)、72.97% (95% CI: 0.654, 0.816)、93.24% (95% CI: 0.883, 0.998); 曲线下面积分别为 0.799 (95% CI: 0.682, 0.915)、0.843 (95% CI: 0.721, 0.967)、0.796 (95% CI: 0.679, 0.912)、0.909 (95% CI: 0.778, 1.043)。联合预测价值更高。见表 4 和图 1。

表 4 血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2 水平及三者联合预测老年 2 型糖尿病患者发生蛋白尿进展的效能分析

指标	截断值	曲线下面积	95% CI		敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
$\beta 2$ 微球蛋白	3.89 mg/L	0.799	0.682	0.915	78.26	0.725	0.874	85.14	0.783	0.961
TFF3	39.45 μ g/L	0.843	0.721	0.967	82.61	0.818	0.935	83.78	0.764	0.946
Lp-PLA2	58.36 ng/mL	0.796	0.679	0.912	91.30	0.856	0.991	72.97	0.654	0.816
三者联合		0.909	0.778	1.043	91.30	0.851	0.996	93.24	0.883	0.998

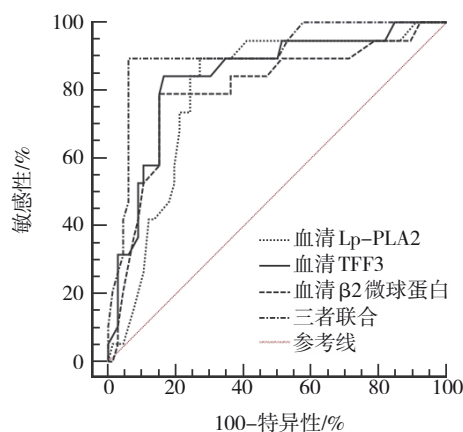


图 1 血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2 水平及三者联合预测老年 2 型糖尿病患者发生蛋白尿进展的 ROC 曲线

3 讨论

2 型糖尿病是一种常见的慢性代谢性疾病,主要为胰岛素抵抗和相对胰岛素分泌不足导致血糖水平升高,好发于老年人群,明显增加患者的致死率与致残率^[12-13]。DN 早期能够导致肾小球呈高滤状态,随着疾病进展,可出现微量白蛋白尿、尿微量白蛋白,继而发展为临床蛋白尿期,最终发生为肾功能衰竭失代偿、终末期肾病^[14]。研究表明,内生肌酐清除率、Scr 等作为临床检测肾小球滤过率的生化指标,然而检测结果受尿路感染、昼夜排泄量、尿浓缩稀释作用等因素的影响,影响老年 2 型糖尿病患者早期肾功能损害的评估^[15]。病理活检虽可确诊病

变,但作为一种有创性检测,大部分患者难以接受。因此,寻求高特异性、高敏感性的指标用于评估老年2型糖尿病患者早期肾功能损害及蛋白尿进展具有重要的临床意义。

本研究结果显示,血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2水平与老年2型糖尿病患者早期肾功能损害均呈正相关。 $\beta 2$ 微球蛋白是一种小分子蛋白,由于其分子量小且不与血浆蛋白结合,可以自由通过肾小球滤过膜。在DN早期,尽管肾小球滤过率可能未显著下降,但 $\beta 2$ 微球蛋白水平已经显著升高,这表明其可以作为反映早期肾损伤的重要指标^[16]。研究显示,随着糖尿病肾病的进展,血清 $\beta 2$ 微球蛋白水平逐渐升高,并且与尿白蛋白排泄率呈正相关,与估计的肾小球滤过率呈负相关^[17]。因此, $\beta 2$ 微球蛋白水平的升高反映了肾小球滤过功能受损和肾脏滤过屏障的完整性下降,可用于评估早期肾功能损害。TFF3主要在胃肠道中表达,但在肾脏中也有表达。研究表明,TFF3在肾脏损伤后可能通过促进血管生成和参与肾脏修复来发挥作用^[18]。TFF3水平升高可能是由于肾小管上皮细胞的损伤和修复活动增加所致。因此,TFF3水平升高可反映早期肾功能损害程度。研究表明,Lp-PLA2水平在老年2型糖尿病患者中显著升高,并且随着糖尿病肾病分期的增加而进一步升高^[19]。Lp-PLA2通过催化甘油磷酸酯二位酰基水解产生溶血卵磷脂和游离脂肪酸,进而刺激炎症细胞因子和黏附分子的产生,发挥促炎作用。此外,Lp-PLA2还参与了氧化应激反应,促进白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子的合成和分泌,导致慢性炎症状态的发生、发展^[20]。这些炎症反应进一步加重了肾脏的损伤,导致肾功能损害的进展。

本研究结果显示,使用二甲双胍、血清 $\beta 2$ 微球蛋白、血清TFF3、血清Lp-PLA2为老年2型糖尿病患者发生蛋白尿进展的独立危险因素。二甲双胍通过激活AMPK信号通路,调节细胞能量代谢。对于老年2型糖尿病患者,其本身存在能量代谢紊乱,使用二甲双胍后,有助于控制血糖,但过度抑制肝脏糖异生,使机体能量供应相对不足,影响肾脏细胞的正常代谢和功能,导致肾小管上皮细胞对蛋白质的重吸收能力下降,同时也会影响肾小球足细胞的功能,使其对滤过膜的支撑和屏障作用减弱,促使

蛋白尿产生和进展。研究表明,使用二甲双胍可增加肾功能不全者乳酸酸中毒风险,从而增加蛋白尿进展风险^[11]。

当肾小球滤过功能受损时, $\beta 2$ 微球蛋白排泄受限,导致其在血液中的浓度升高,从而作为肾功能损害的标志物之一。研究表明,随着糖尿病病程延长和年龄增长,血清 $\beta 2$ 微球蛋白水平显著升高,这与糖尿病肾病的发生密切相关^[21]。另有研究指出,高 $\beta 2$ 微球蛋白水平与糖尿病肾病的患病率显著相关,每增加1 mg/L的 $\beta 2$ 微球蛋白水平,糖尿病肾病的风险增加2.29倍^[22]。2型糖尿病肾功能受损与肾小管、肾小球间质功能损伤关系密切,肾实质破坏后会导致肾小管间质损伤,造成 $\beta 2$ 微球蛋白降解及重吸收减少,使得血清 $\beta 2$ 微球蛋白水平升高,而血清 $\beta 2$ 微球蛋白水平升高会进一步加重肾功能损伤程度,从而增加蛋白尿进展风险。研究报道,在DN患者中,血清TFF3水平显著高于健康对照组和非DN的慢性肾脏病患者。这进一步支持了TFF3在糖尿病肾病进展中的潜在作用^[23]。研究表明,血清TFF3水平升高与肾功能下降呈负相关^[24]。TFF3水平显著增加,而基于肌酐的估计肾小球滤过率会明显降低,表明TFF3可能通过影响肾小球滤过率来促进蛋白尿的进展。对于2型糖尿病患者,长期的高血糖刺激可使肾脏固有细胞分泌炎症因子,导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)被激活,TFF3可能通过与一些炎性介质和细胞因子相互作用,促进肾脏细胞的增殖和细胞外基质的合成,加速肾小球和肾小管间质的纤维化,进而推动蛋白尿的进展。老年2型糖尿病患者常伴有脂代谢紊乱,Lp-PLA2水解氧化磷脂,产生溶血磷脂和游离脂肪酸,损伤血管内皮细胞,进而引发炎症反应和氧化应激,使肾小球滤过膜的通透性增加,同时影响肾小管周围毛细血管的功能,导致肾小管缺血缺氧,进一步加重肾脏损伤,促使蛋白尿进展增加^[25]。本研究探讨血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2水平对老年2型糖尿病患者发生蛋白尿进展的预测价值,结果显示,三者联合具有更高的预测价值。

综上所述,血清 $\beta 2$ 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2水平与老年2型糖尿病患者早期肾功能损害呈正相关,三者预测老年2型糖尿病患者蛋白尿进展中具有重要价值,且三者联合检测对蛋白尿进展的预

测具有协同作用。然而,本研究样本量较小,且Ⅳ、Ⅴ期患者占比较高,可能会导致实验结果产生偏倚,因此,未来仍需扩大样本量,继续对本研究结果进行验证。

参 考 文 献 :

- [1] SINCLAIR A, SAEEDI P, KAUNDAL A, et al. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 162: 108078.
- [2] LI X, LU L H, HOU W T, et al. Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(2): 163-172.
- [3] LIU Y, AN C, LIU P L, et al. Comparative safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2217287.
- [4] ZHANG J L, LU X X, ZU Y, et al. Prognostic value of beta-2 microglobulin on mortality in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ther Apher Dial*, 2022, 26(2): 267-274.
- [5] LIN Z Y, ZHANG J Y, DUAN T T, et al. Trefoil factor 3 can stimulate Th17 cell response in the development of type 2 diabetes mellitus[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 10340.
- [6] ZHAI Y, CAO X D, LIU S Y, et al. The diagnostic value of lipoprotein-associated phospholipase A2 in early diabetic nephropathy[J]. *Ann Med*, 2023, 55(2): 2230446.
- [7] 张娟娟, 杜云, 陈群, 等. 血清 Cys-c、NLR、TFF3 对妊娠期糖尿病早期肾功能损伤的预测价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(12): 2117-2120.
- [8] 李文婷, 王荣, 吴阳, 等. 血清 miR-146a、Lp-PLA2 与脓毒症急性肾损伤患者肾功能的相关性分析[J]. *西部医学*, 2024, 36(7): 1031-1036.
- [9] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3): 255-304.
- [10] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南(2021年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(1): 14-46.
- [11] 吴翔, 毛盛程, 陈浪. 血清长链非编码 RNA Rpph1 表达对 2 型糖尿病患者蛋白尿进展的预测价值研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(3): 16-20.
- [12] LI J, ZHOU X L, WEN J, et al. Establishment and validation of a nomogram clinical prediction model for osteoporosis in senile patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 5343.
- [13] 张蕾, 黄大祥, 吴方来, 等. 血清胱抑素 C、铁蛋白、胰岛素抵抗指数表达水平在 2 型糖尿病合并肥胖患者中的诊断价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(2): 83-88.
- [14] ZHU L, ZHAO J Q, LI Q. Clinical study on prescription used for invigorating spleen, reinforcing kidney and warming yang combined with calcium dobesilate in treatment of senile diabetic nephropathy[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2024, 40(3): 1737-1747.
- [15] 余其贵, 谢军, 孙媛媛, 等. CAVI 联合血清胱抑素 C 在老年 2 型糖尿病患者早期肾功能损害评估中临床意义[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(6): 708-710.
- [16] 姚桂凤, 汤步阳, 黄莹芝. 2 型糖尿病病人尿 ACR 与血清胱抑素 C 及 β_2 微球蛋白的相关性研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(4): 444-447.
- [17] 隋艳斐, 李自华. THP、 α_1 -MG、 β_2 -MG 与糖尿病肾病患者患病的关系研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2021, 27(18): 2934-2936.
- [18] ASTOR B C, KÖTTGEN A, HWANG S J, et al. Trefoil factor 3 predicts incident chronic kidney disease: a case-control study nested within the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. *Am J Nephrol*, 2011, 34(4): 291-297.
- [19] 谢娟, 程亮, 李京, 等. 老年 2 型糖尿病患者血清脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平与肾脏损害的相关性研究[J]. *临床肾脏病杂志*, 2022, 22(6): 447-451.
- [20] 李婷婷. Lp-PLA2 与 2 型糖尿病肾脏疾病的相关性研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2019.
- [21] SHI X B, YANG M, JIANG X G, et al. Correlation of MMP-2, TIMP-1, β_2 -MG and hs-CRP with the progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(4): 147-151.
- [22] SU F T, XIA Q. Effects of valsartan and amlodipine tablets combined with α -lipoic acid on T-AOC, IL-6 and β_2 -MG levels in patients with diabetic nephropathy[J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(5): 126-131.
- [23] 徐婧. 基于血清 TFF3、SFRP5、Gal-3 和 NES-1 的糖尿病肾病诊断预测公式[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2022, 45(1): 47-51.
- [24] MOHAMMADI-SHEMIRANI P, SJAARDA J, GERSTEIN H C, et al. A mendelian randomization-based approach to identify early and sensitive diagnostic biomarkers of disease[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(3): 427-436.
- [25] 倪会芳, 丁源, 付群, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与 2 型糖尿病患者白蛋白尿的相关性研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(2): 321-326.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 吕晓伟, 刘倩, 周欢欢, 等. 外周血 β_2 微球蛋白、TFF3、Lp-PLA2 对老年 2 型糖尿病患者早期肾功能损害及蛋白尿进展的评估价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(15): 16-22.

Cite this article as: LÜ X W, LIU Q, ZHOU H H, et al. Evaluation value of peripheral blood β_2 -microglobulin, TFF3, and Lp-PLA2 in assessing early renal impairment and proteinuria progression in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(15): 16-22.