

# 结合珠蛋白与2型糖尿病肾病的临床研究概况

张 韵, 秦 凤

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月31日

## 摘 要

糖尿病是一种以糖代谢紊乱为主要临床特点的代谢疾病,糖尿病肾脏病是指由糖尿病所致的慢性肾脏病,是糖尿病最常见的慢性并发症之一,现已成为慢性肾脏病和终末期肾病的主要原因。本文旨在进一步研究早期反映糖尿病肾病的指标,使糖尿病肾病患者更早得到诊断、治疗。

## 关键词

2型糖尿病, 糖尿病肾病, 结合珠蛋白

# Clinical Study of Haptoglobin and Type 2 Diabetes Nephropathy

Yun Zhang, Feng Qin

Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2023; published: May 31<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

Diabetes is a metabolic disease with the main clinical characteristics of glucose metabolism disorder. Diabetes nephropathy refers to the chronic kidney disease caused by diabetes, which is one of the most common chronic complications of diabetes, and has become the main cause of chronic kidney disease and end-stage kidney disease. This article aims to further study the indicators reflecting diabetes nephropathy in the early stage, so that patients with diabetes nephropathy can be diagnosed and treated earlier.

## Keywords

Type 2 Diabetes, Diabetes Nephropathy, Haptoglobin

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 概述及流行病学

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种以糖代谢紊乱为主要临床特点的代谢疾病,是一种严重影响人类健康生活的常见慢性病。在过去30年间,糖尿病患病率急剧上升。2014年全球糖尿病患病率为8.5%,成人中糖尿病患者已达4.22亿[1]。随着我国人口老龄化与生活方式的变化,糖尿病从少见病变成一个流行病,糖尿病患病率从1980年的0.67%飙升至2013年的10.4% [2]。2015至2017年对全国31个省市的流行病学调查结果显示,我国18岁及以上成人糖尿病患病率为11.2% [3]。随着DM患病率的不断上升,由DM引起的终末期肾病(ESRD)的患病人数显著增加。全球ESRD患者中合并DM的比例已从2000年的19.0%增至2015年的29.7%,其中新发ESRD中由DM引起的比例由2000年的22.1%升至2015年的31.3%,而在ESRD合并DM的患者中,ESRD的年发病人数由2000年的375.8/百万人升至2015年的1016/百万人[4]。目前尚缺乏我国DM人群ESRD患病率及发病率的流行病学调查资料。国外报道,有20%~40%的DM患者合并糖尿病肾病(DKD) [5] [6]。我国糖尿病流行特点以2型糖尿病(T2DM)为主,一项荟萃分析显示,我国2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的DKD患病率为21.8% [7]。

## 2. 诊断、临床表现及病理生理学

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是指由糖尿病所致的慢性肾脏病(CKD),是糖尿病慢性并发症中一种常见的微血管病变,包括各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍,病变可累及全肾(包括肾小球、肾小管、肾间质等) [8]。我国约20%~40%的糖尿病患者合并糖尿病肾病,现已成为CKD和终末期肾病的主要原因[9] [10]。DKD典型的肾小球病理改变包括肾小球基底膜增厚、系膜基质增宽及肾小球硬化。足细胞功能异常及凋亡在白蛋白尿的发生、发展中具有重要作用。糖尿病肾小管功能和结构的一系列改变包括管球反馈及转运机制异常、小管上皮细胞肥大、基底膜增厚、刷状缘减少、上皮-间充质转化及萎缩等[11]。肾间质及血管病理改变包括肾间质纤维化、炎症、小动脉玻璃样变性及动脉硬化病变[12],上述改变与DKD肾脏功能恶化的关系密切[13] [14]。DKD早期常无明显症状,仅通过糖尿病早期筛查发现有微量蛋白尿情况。中晚期患者症状以高血压、水肿(脚,脚踝,手或眼睛肿胀)、泡沫尿为主,检查时可发现大量蛋白尿、肾小球滤过率(GFR)下降,部分患者可出现贫血现象,如乏力、面色苍白等。糖尿病肾病常合并其他微血管并发症,如视物模糊(糖尿病视网膜病变),指端或趾端皮肤感觉异常(周围血管并发症)、心悸、心绞痛(心血管并发症),头晕、一过性晕厥、甚至发生偏瘫等(脑血管并发症)。后期患者发展至终末期肾病(肾衰竭),出现水、电解质、酸碱平衡紊乱及贫血。T2DM患者中7.2%在诊断DM时已有尿蛋白升高[15]。成本-效益分析显示,在新诊断的T2DM患者中进行DKD筛查可节省医疗费用[16]。因此,早期诊断与治疗可以减轻病情的发生、发展,提高糖尿病患者存活率,改善患者的生活质量。

糖尿病肾病的诊断金标准为病理诊断,但因为肾脏穿刺活检为有创检查,所以不推荐糖尿病患者常规进行,仅在病因难以鉴别时可行肾穿刺病理检查。目前DKD通常是根据持续存在的白蛋白尿和(或)eGFR下降、同时排除其他原因引起的CKD而做出的临床诊断。在明确DM作为肾损害的病因并排除其他原因引起CKD的情况下,以在3~6个月内的3次检测中至少2次UACR  $\geq 30$  mg/g或UAER  $\geq 30$  mg/24h ( $\geq 20$   $\mu\text{g}/\text{min}$ )或者eGFR  $< 60$   $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 持续3个月以上来诊断DKD。此外,《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)》推荐T2DM患者在确诊时就应进行UACR检测和eGFR评估以早期发现DKD,

以后每年应至少筛查 1 次。但是, 尿白蛋白排泄受多种生理或病理因素影响, 如 24 h 内运动、感染、发热、慢性心力衰竭、血糖过高、经期或血压过高、酮症酸中毒等均可造成假阳性结果。24 h 尿白蛋白排泄率(UAER)与 UACR 对 DKD 的诊断价值相当, 但 UAER 操作繁琐。而指南推荐的 eGFR 计算公式仅用于血肌酐水平稳定的患者, 对于妊娠、急性肾功能衰竭、截肢、截瘫、严重肥胖或营养不良等肌肉量减少或肌肉消耗性疾病以及特殊饮食(如严格素食)等情况不适用。而韩志明[17]等研究表明, 结合珠蛋白与糖尿病肾病的发生、发展密切相关, 且特异度和敏感度都较传统指标更胜一筹。

### 3. 结合珠蛋白及研究现状

Hp (结合珠蛋白)基因位于常染色体 16q22 上。目前已知两类 Hp 等位基因, 即 Hp1 型和 Hp2 型。虽然所有动物物种都存在 Hp1 等位基因, 但 Hp2 等位基因仅存在于人类。人类主要存在 3 种 Hp 基因型: Hp1-1 型、Hp2-1 型、Hp2-2 型。结合珠蛋白(Hp), 主要合成场所在肝脏, 但在皮肤、脂肪组织、肺及肾脏也有表达[18], 属于急性时相反应蛋白, 在人体内发挥清除血红蛋白、促进血管生成、抗炎、抗氧化应激等作用。据推测, 糖尿病患者血糖水平高时氧化应激增加促进内皮功能障碍和溶血, 从而引起游离血红蛋白水平升高[19], 导致血红蛋白聚集在肾脏以及铁从尿中丢失。游离血红蛋白与结合珠蛋白结合形成的 Hp-Hb 复合物被清道夫受体 CD163 内吞于巨噬细胞内, 并最终被血红素氧化酶-1 分解代谢[20]。因此, 结合珠蛋白基因型及其相应蛋白产物对糖尿病肾病的发生、发展具有预测作用。

有报道称[21], Hp 基因型是糖尿病肾病进展的主要决定因素之一。与 Hp1-1 相比, Hp2-2 与肾小球滤过率降低和终末期肾病的发生显著相关[22], 并与更高的心血管疾病发病率相关[23]。因此, Hp 基因多态性的研究有可能为糖尿病患者血管并发症提供新的干预靶点, 尤其对建立血管并发症的预防策略具有重要意义。

有报道[24]在 DKD 小鼠中发现了 Hp 基因型和 DM 相互作用的能力。该小鼠系谱模型代表具有微血管和大血管并发症的糖尿病, 类似于人类。Hp 与肾功能下降有关, 即使是肾功能轻微受损的患者, 血清 Hp 也已明显升高。我国学者通过对 98 例糖尿病肾病病人的研究发现[17], 随着 2 型糖尿病患者肾损害程度的增加, 血清结合珠蛋白水平亦升高, 且呈正相关关系。国外也有学者发现[25], 2 型糖尿病肾病患者在早期微量白蛋白尿出现之前, 就已经出现尿结合珠蛋白的升高。王美娟[26]等通过临床分析得出, 2 型糖尿病人随着肾功能下降 UHCR (尿结合珠蛋白肌酐比)水平是增高的, 这与国外学者 Bhensdadia [27]等学者的研究结果相同。这表明尿结合珠蛋白亦可作为早期预测糖尿病患者肾功能下降的敏感指标。

### 4. 小结

综上所述, 结合珠蛋白与糖尿病肾病紧密相关。血、尿结合珠蛋白的检测有助于对糖尿病患者肾脏病变进行评估, 并对早期诊断有一定预测价值, 其检测技术简单、无创, 易于被患者接受。

### 参考文献

- [1] Global Report on Diabetes. WHO Website. <http://www.who.int>
- [2] 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [3] Li, Y., Teng, D., Shi, X., et al. (2020) Prevalence of Diabetes Recorded in Mainland China Using 2018 Diagnostic Criteria from the American Diabetes Association: National Cross Sectional Study. *BMJ*, **369**, m997. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>
- [4] Cheng, H.T., Xu, X., Lim, P.S., et al. (2021) Worldwide Epidemiology of Diabetes-Related End-Stage Renal Disease, 2000-2015. *Diabetes Care*, **44**, 89-97. <https://doi.org/10.2337/dc20-1913>
- [5] Afkarian, M., Zelnick, L.R., Hall, Y.N., et al. (2016) Clinical Manifestations of Kidney Disease among US Adults with Diabetes, 1988-2014. *JAMA*, **316**, 602-610. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10924>
- [6] de Boer, I.H., Rue, T.C., Hall, Y.N., et al. (2011) Temporal Trends in the Prevalence of Diabetic Kidney Disease in the

- United States. *JAMA*, **305**, 2532-2539. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.861>
- [7] Zhang, X.X., Kong, J. and Yun, K. (2020) Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Diabetes Research*, **2020**, Article ID: 2315607. <https://doi.org/10.1155/2020/2315607>
- [8] Anders, H.J., Huber, T.B., Isermann, B., et al. (2018) CKD in Diabetes: Diabetic Kidney Disease versus Nondiabetic Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **14**, 361-377. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0001-y>
- [9] Zhang, L., Long, J., Jiang, W., et al. (2016) Trends in Chronic Kidney Disease in China. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 905-906. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1602469>
- [10] American Diabetes Association (2020) Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, **43**, S135-S151. <https://doi.org/10.2337/dc20-S011>
- [11] Vallon, V. and Thomson, S.C. (2020) The Tubular Hypothesis of Nephron Filtration and Diabetic Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **16**, 317-336. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0256-y>
- [12] Tervaert, T.W., Mooyaart, A.L., Amann, K., et al. (2010) Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **21**, 556-563. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010010>
- [13] Mise, K., Hoshino, J., Ueno, T., et al. (2016) Prognostic Value of Tubulointerstitial Lesions, Urinary N-Acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase, and Urinary  $\beta$ 2-Microglobulin in Patients with Type 2 Diabetes and Biopsy-Proven Diabetic Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 593-601. <https://doi.org/10.2215/CJN.04980515>
- [14] Hoshino, J., Furuichi, K., Yamanouchi, M., et al. (2018) A New Pathological Scoring System by the Japanese Classification to Predict Renal Outcome in Diabetic Nephropathy. *PLOS ONE*, **13**, e0190923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190923>
- [15] Adler, A.I., Stevens, R.J., Manley, S.E., et al. (2003) Development and Progression of Nephropathy in Type 2 Diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS64). *Kidney International*, **63**, 225-232. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x>
- [16] Wu, B., Zhang, S., Lin, H., et al. (2018) Prevention of Renal Failure in Chinese Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Cost-Effectiveness Analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, **9**, 152-161. <https://doi.org/10.1111/jdi.12653>
- [17] 韩志明, 谷欣. 血清结合珠蛋白对 2 型糖尿病患者肾功能预测价值分析[J]. 检验医学与临床, 2015(17): 2605-2607.
- [18] Andersen, C., Stodkilde, K., Saederup, K.L., et al. (2017) Haptoglobin. *Antioxidants & Redox Signaling*, **26**, 814-831. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6793>
- [19] Conway, B., Fried, L. and Orchard, T. (2008) Hemoglobin and Overt Nephropathy Complications in Type 1 Diabetes. *Annals of Epidemiology*, **18**, 147-155. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.07.110>
- [20] Goldenstein, H., Levy, N.S., Lipener, Y.T., et al. (2012) Haptoglobin Genotype and Its Role in Determining Heme-Iron Mediated Vascular Disease. *Pharmacological Research*, **66**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.02.011>
- [21] Dahan, I., Thauho, N., Nakhoul, F., Nakhoul, N., Jabaly, H. and Farber, E. (2016) Haptoglobin Polymorphism as an Independent Predictor of Diabetic Nephropathy and Retinopathy. *Harefuah*, **155**, 439-442.
- [22] Orchard, T.J., Sun, W., Cleary, P.A., et al. (2013) Haptoglobin Genotype and the Rate of Renal Function Decline in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes*, **62**, 3218-3223. <https://doi.org/10.2337/db13-0256>
- [23] Orchard, T.J., Backlund, J.C., Costacou, T., et al. (2016) Haptoglobin 2-2 Genotype and the Risk of Coronary Artery Disease in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Journal of Diabetes and Its Complications*, **30**, 1577-1584. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.07.014>
- [24] Nakhoul, F., Nakhoul, N., Asleh, R., Miller-Lotan, R. and Levy, A.P. (2013) Is the Hp 2-2 Diabetic Mouse Model a Good Model to Study Diabetic Nephropathy? *Diabetes Research and Clinical Practice*, **100**, 289-297. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.02.004>
- [25] 李宏杰, 要瑞莉, 武慧丽, 等. 触珠蛋白在家兔肠系膜上动脉闭塞性休克前后血清差异表达的研究[J]. 中国应用生理学杂志, 2012, 28(2): 143-144, 178.
- [26] 王美娟, 侯俊秀. 尿结合珠蛋白肌酐比对糖尿病肾病的临床研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2018, 40(4): 344-348+357. <https://doi.org/10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2018.04.006>
- [27] Bhensdadia, N.M., Hunt, K.J., Lopes-Virella, M.F., et al. (2013) Urine Haptoglobin Levels Predict Early Renal Functional Decline in Patients with Type 2 Diabetes. *Kidney International*, **83**, 1136-1143. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.57>