

不同阶段2型糖尿病患者血清脑钠肽水平

文安^{1*}, 范良敏^{2**}, 叶珂杏³, 武鹏佳¹, 傅艳莉¹

(1. 贵州医科大学内科教研室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附院急诊科, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵州医科大学附属白云医院内分泌科, 贵州 贵阳 550014)

[摘要] 目的: 探讨不同阶段2型糖尿病患者血清中脑钠肽(BNP)水平的改变。方法: 2型糖尿病患者75例, 按尿微量白蛋白(Alb)/肌酐(Cr)值分为正常蛋白尿组(Alb/Cr < 30 mg/g), 微量蛋白尿组(30 mg/g ≤ Alb/Cr < 300 mg/g), 大量蛋白尿组(Alb/Cr ≥ 300 mg/g), 采用罗氏电化学发光法检测3组患者血清BNP水平, 分析不同阶段2型糖尿病BNP水平的变化, 检测Cr、胱抑素-c(Cys-c)、尿素氮(UREA)等血生化指标。结果: 微量蛋白尿组和大量蛋白尿组BNP水平均明显高于正常蛋白尿组, 大量蛋白尿组高于微量蛋白尿组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Cr、Cys-c、UREA在对照组、微量蛋白尿组和大量蛋白尿组和呈升高趋势, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 随着2型糖尿病患者肾功能的下降BNP水平升高。

[关键词] 利钠肽, 脑; 糖尿病, 非胰岛素依赖型; 蛋白尿

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2016)01-0067-03

Research on Correlation Between Brain Natriuretic Peptide and Type 2 Diabetic Nephropathy

WEN An¹, FAN Liangmin², YE Kexing³, WU Pengjia¹, FU Yanli¹

(1. Department of Internal Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Department of Emergency, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China;

3. Department of Endocrinology, Baiyun Hospital Affiliated to Guizhou Medical University, Guiyang 550014, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate correlations of BNP levels with renal functions, glucose, lipids and other factors by measuring BNP levels of Type 2 diabetic patients. **Methods:** Seventy-five diabetics who received treatment from February 2013 to July 2014 in our department and conformed to inclusion standards. 75 diabetics in the diabetes group were further divided into three small groups: the normal-albuminuric group (UmAlb/C < 30 mg/g) with 25 cases, the microalbuminuric group (30 mg/g ≤ UmAlb/C < 300 mg/g) with 31 cases, and the macroalbuminuric group (UmAlb/C ≥ 300 mg/g) with 19 cases. **Results:** The BNP levels of patients in the microalbuminuric group and macroalbuminuric group were significantly higher than the BNP level of patients in the normalalbuminuric group, while and the BNP level of patients in the macroalbuminuric group were significantly higher than the BNP level of patients in the microalbuminuric group, which indicated statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusions:** BNP levels of Type 2 diabetic nephropathy patients were quite high. Type 2 diabetics with normal albuminuria, micro albuminuria and macro albuminuria showed significant differences in their BNP levels.

[Key words] natriuretic peptide, brain; diabetes mellitus, non-insulin-dependent; proteinuria

* 贵州医科大学2012级硕士研究生

** 通信作者 E-mail: fanliangmin@sina.cn

网络出版时间: 2016-01-07 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20160107.1956.022.html>

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)属于利钠肽系统(natriuretic peptide system, NPS),利钠肽家族包括心钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠肽(BNP)和C型利钠肽(c-type natriuretic peptide, CNP),BNP是一种主要由左心室分泌的心脏神经内分泌激素,通过自分泌和旁分泌作用于心脏和冠脉循环。BNP在肾脏可通过减少醛固酮和肾素分泌来达到抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的作用^[1]。此外,BNP还具有舒张血管、抗心肌重塑、利尿、免疫调节等作用^[2]。本研究通过测定不同阶段2型糖尿病患者的血清中BNP水平,探索BNP水平与2型糖尿病的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2013年2月~2014年7月临床诊断为2型糖尿病住院患者75例。糖尿病的诊断以1999年世界卫生组织(WHO)提出的糖尿病标准,按尿微量白蛋白(Alb)/肌酐(Cr)比值分为3组。正常蛋白尿组(Alb/Cr < 30 mg/g)患者25例,男12例,女13例,平均(56.88 ± 7.67)岁;微量蛋白尿组(30 mg/g ≤ Alb/Cr < 300 mg/g)患者31例,其中男14例,女17例,平均(59.19 ± 7.94)岁;大量蛋白尿组(Alb/Cr ≥ 300 mg/g)患者19例,其中男8例,女11例,平均(64.21 ± 7.56)岁。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

血清BNP测定使用Roche e411型检测仪,采集患者血清,采用(Roche)电化学发光法原理,测定总时长18 min,试剂为原厂提供的试剂盒。糖化血红蛋白(HbA1c)检测使用西门子公司DCA Vantage检测,Alb的测定使用第二抗体+聚乙二醇沉淀法放射免疫分析试验原理。Cr的测定利用Cr在碱性环境与苦味酸生成橙红色的复合物,在510 nm波长测定吸光度值,计算其含量;其余血生化指标尿素氮(UREA)、胱抑素-c(Cys-c)、空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2hPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均采用生化仪进行检测。

1.3 统计学分析

使用SPSS 19.0软件进行统计分析,正态分布

计量资料以均数 ± 标准差表示,根据正态性和方差齐性与否,采用两独立样本 t 检验,否则用非参数检验。对于两组以上各组间的比较,满足正态性和方差齐性要求时,采用单因素方差分析,否则用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

微量蛋白尿组和大量蛋白尿组BNP水平均明显高于正常蛋白尿组,大量蛋白尿组高于微量蛋白尿组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Cr、Cys-c、UREA在对照组、微量蛋白尿组和大量蛋白尿组呈升高趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$)。微量蛋白尿组的患者病程、年龄均高于正常蛋白尿组的患者,大量蛋白尿组的患者病程、年龄高于微量蛋白尿组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。正常蛋白尿组、微量蛋白尿组、大量蛋白尿组的FBG、2hPG、HbA1c、TG、TC、HDL-C、LDL-C之间无明显差异($P > 0.05$)。提示BNP水平与患者年龄、病程相关,与FBG、2hPG、HbA1c、TG、TC、HDL-C、LDL-C之间无明显关系。见表1。

3 讨论

2型糖尿病引起各种代谢途径和血流动力学的变化,持续的高血糖及血管病变,引起心脏的损害,而糖尿病前期出现的血管内皮细胞功能受损,在糖尿病的动脉粥样硬化进展中,内皮细胞功能出现异常,导致BNP的水平发生变化^[3-4]。在2型糖尿病出现的以糖代谢紊乱为主要表现的代谢性内分泌综合征中,其中FBG、2hPG及HbA1c等是反映患者血糖控制水平的重要指标。一些研究表明,在2型糖尿病患者中,包括低血糖的情况下,患者血浆BNP水平与血糖的改变无明显关系,而通过对FBG和2hPG与利钠肽系统之间的研究发现,血糖的变化并不影响BNP和N末端脑钠肽(n-terminal pro-Brain natriuretic peptide, NT-proBNP)的水平变化^[5]。Isotani等人^[6]的研究发现2型糖尿病患者BNP与HbA1c存在负性相关关系。有观点认为糖尿病患者的BNP水平与HbA1c无明显相关性^[7]。

2型糖尿病肾病是指由糖尿病所引起的肾脏病变,这其中以肾功能的减退和视网膜的病变为主要表现。在这过程中,出现蛋白尿进行性的升高,

表 1 三组 2 型糖尿病患者血清 BNP 与血糖水平、血脂相关指标

Tab. 1 Comparisons of BNP, blood glucose and lipoids of type 2 diabetics patients in the three groups

指标	2 型糖尿病			F	P
	正常蛋白尿组	微量蛋白尿组	大量蛋白尿组		
BNP($\mu\text{g/L}$)	123.65 \pm 45.49	293.96 \pm 111.60	664.97 \pm 363.76	41.53	0.000
UREA(mmol/L)	6.04 \pm 1.72	6.79 \pm 1.65	9.44 \pm 1.49	24.93	0.000
Cr($\mu\text{mol/L}$)	76.22 \pm 18.83	110.36 \pm 28.35	258.54 \pm 73.14	110.29	0.000
Cys-c(mg/L)	0.85 \pm 0.20	1.36 \pm 0.53	1.99 \pm 0.47	36.96	0.000
Alb/Cr(mg/g)	15.44 \pm 5.84	140.60 \pm 55.01	448.75 \pm 87.14	330.64	0.000
年龄(岁)	56.88 \pm 7.67	59.19 \pm 7.94	64.21 \pm 7.56	4.92	0.010
病程(年)	5.96 \pm 2.83	7.38 \pm 4.03	9.26 \pm 4.05	4.34	0.017
FBG(mmol/L)	8.58 \pm 1.27	8.61 \pm 1.39	8.79 \pm 1.11	0.17	0.845
2 hPG(mmol/L)	11.49 \pm 2.16	12.12 \pm 2.42	11.98 \pm 1.60	0.63	0.537
HbA1c(%)	8.38 \pm 1.41	8.66 \pm 1.94	9.15 \pm 1.64	1.12	0.330
TG(mmol/L)	2.09 \pm 0.73	1.95 \pm 0.55	2.07 \pm 0.71	0.40	0.672
TC(mmol/L)	4.58 \pm 1.05	4.98 \pm 1.12	4.87 \pm 0.89	1.04	0.359
HDL-C(mmol/L)	1.17 \pm 0.30	1.15 \pm 0.37	1.10 \pm 0.43	0.19	0.821
LDL-C(mmol/L)	2.66 \pm 0.48	2.68 \pm 0.38	2.81 \pm 0.65	0.60	0.549

高血糖和胰岛素的抵抗导致肾脏及全身多器官脏器的损害^[8]。在糖尿病肾病中,随着尿白蛋白的排泄增高可以提升肾小球的通透性,尿 Alb 的水平变化能够反映出肾小球内皮损伤和全身微血管的病变。异常升高的尿白蛋白排泄率及微量白蛋白尿是预测糖尿病及糖尿病肾病相关风险和心血管死亡率的指标^[9-10]。通过对 NPS 的研究发现 BNP 的水平可以作为一种生物标志物被广泛的适用在对一些临床或亚临床靶器官损伤的预测上,这其中也包括糖尿病肾病^[11]。本研究结果表明,微量蛋白尿组和大量蛋白尿组 BNP 水平均明显高于正常蛋白尿组,大量蛋白尿组高于微量蛋白尿组,差异有统计学意义($P < 0.05$);Cr、Cys-c、UREA 在对照组、微量蛋白尿组和大量蛋白尿组呈升高趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$);微量蛋白尿组的患者病程、年龄均高于正常蛋白尿组的患者,大量蛋白尿组的患者病程、年龄高于微量蛋白尿组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);正常蛋白尿组、微量蛋白尿组、大量蛋白尿组的 FBG、2hPG、HbA1c、TG、TC、HDL-C、LDL-C 之间无明显差异($P > 0.05$)。提示 BNP 浓度水平与患者年龄、病程相关,与 FBG、2hPG、HbA1c、TG、TC、HDL-C、LDL-C 之间无明显关系;2 型糖尿病肾病患者肾功能的减退可导致 BNP 水平的升高,其中肾功能损害严重的 2 型糖尿病患者的 BNP 水平高于肾功能损害轻微的 2 型糖尿病患者 BNP 水平,肾功能损害轻微的 2 型糖尿病患者 BNP 水平略高于正常肾功能

者,可能是随着糖尿病患者肾功能的下降,蛋白尿进行性的升高,引起 BNP 水平的增高,BNP 通过与受体结合后引起细胞内 cGMP 升高,抑制外源性 Ca^{2+} 内流和细胞内 Ca^{2+} 的释放,引起血管的扩张改变肾脏的血流动力学。而在糖尿病肾病的发生、发展和演变的过程中,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)发挥了重要的作用,BNP 通过抑制 RAAS 系统,引起醛固酮分泌的减少,抑制了醛固酮在肾脏中的 Na^+ 交换,减少了钠的重吸收,进而引起肾小球滤过压的增加,诱发了细胞因子介导的肾小球硬化。但 BNP 在糖尿病肾病中具体的作用仍有待研究和证实。

4 参考文献

- [1] Ueda S, Nishio K, Akai Y, et al. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock [J]. Shock, 2006(2):134-139.
- [2] Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Association of plasma natriuretic peptide Levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals [J]. Circulation, 2007(11):1345-1353.
- [3] Cowie MR. Clinical applications of B-type natriuretic peptide(BNP) testing [J]. EurHeart J, 2003(24):1710-1718.
- [4] Nielsen LS. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnea [J]. Eur Heart J Fail, 2004(3):51.

(下转第 80 页)

窄、提高脑血流灌注、降低脑卒中的再发率,并能使患者能获得较好的功能预后,而患者术后不良事件发生风险并没有显著升高,说明 CAS 治疗较为安全,手术风险较小。但由于本次研究两组患者样本量较小,随访时间较短,实际手术风险尚需多中心、大样本长期随访研究来证实。

4 参考文献

- [1] Bergeron P. Direct percutaneous carotid access for carotid angioplasty and stenting [J]. *J Endovasc Ther*, 2015 (1):135 - 138.
- [2] Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Oh D, et al. Extracranial internal carotid artery stenosis as a cause of cortical subarachnoid hemorrhage [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011(3):51 - 53.
- [3] Benzing T, Wilhoit C, Wright S. Standard duplex criteria overestimate the degree of stenosis after eversion carotid endarterectomy [J]. *J Vasc Surg*, 2015(15):149 - 154.
- [4] Eckstein HH, Kuhl A, Dorfler A, et al. The diagnosis, treatment and follow - up of extracranial carotid stenosis: a multidisciplinary German-Austrian guideline based on evidence and consensus [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2013 (27 - 28):468 - 476.
- [5] Eller JL, Dumont TM, Sorkin GC, et al. Endovascular advances for extracranial carotid stenosis [J]. *Neurosurgery*, 2014(Suppl 1):92 - 101.
- [6] 中华医学会外科学分会血管外科组. 颅外段颈动脉狭窄治疗指南 [J]. *中国实用外科杂志*, 2008(11):913 - 915.
- [7] Hashimura N, Mutoh T, Matsuda K. Evaluation and Management of Plaque Protrusion or Thrombus following Carotid Artery Stenting. [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2015(2):149 - 154.
- [8] Hopkins LN, Roubin GS, Chakhtoura EY. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial: credentialing of interventionalists and final results of lead-in phase [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2010(19):153 - 162.
- [9] Meier P, Knapp G, Tamhane U. Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials [J]. *BMJ*, 2010 (340):467.
- [10] Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. [J]. *Lancet*, 2001(357):1729 - 1737.
- [11] 张欢,张福先,温志军. 颈动脉支架术中脑保护措施的应用 [J]. *国际外科学杂志*, 2009(2):119 - 122.
- [12] McCabe DJ, Pereira AC, Clifton . Restenosis after carotid angioplasty, stenting, or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) [J]. *Stroke*, 2005(36):281 - 286.
- [13] 王纯,梁雨露. 高血压患者颈动脉斑块和急性缺血性脑卒中的相关性 [J]. *贵阳医学院学报*, 2014(1):80 - 83.
- [14] 湛燕飞,宋刚,凌锋,等. 高龄颈动脉狭窄患者颈动脉内膜切除术和颈动脉支架成形术的安全性比较 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2014(1):21 - 24.
(2015-06-22 收稿,2015-09-28 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 刘 华
- (上接第 69 页)
- [5] Leosdottir M, Willenheimer R, Hall C, et al. Age and gender differences in the association between Nt-proBNP and glucometabolic disturbances [J]. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 2011(5):294 - 300.
- [6] Isotani H, Kameoka K, Sasaki I, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive type 2 diabetic patients without cardiac disease [J]. *Diabetes Care*, 2000 (6):859 - 860.
- [7] Peng Q, Hu W, Hai SU, et al. Levels of B-type natriuretic peptide in chronic heart failure patients with and without diabetes mellitus [J]. *Experimental and therapeutic medicine*, 2013(1):229.
- [8] Welsh GI, Coward RJ. Podocytes, glucose and insulin [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2010 (4):379 - 384.
- [9] Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, et al. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM [J]. *Diabetes*, 1995(44):1303 - 1309.
- [10] Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals [J]. *JAMA*, 2001 (25):421 - 426.
- [11] Struthers A, Lang C. The potential to improve primary prevention in the future by using BNP/N-BNP as an indicator of silent 'pan-cardiac' target organ damage: BNP/N-BNP could become for the heart what microalbuminuria is for the kidney [J]. *Eur Heart J*, 2007(28):1678 - 1682.
(2015-06-05 收稿,2015-08-15 修回)
中文编辑: 刘 平; 英文编辑: 刘 华