

· 论著 ·

# 糖尿病肾病的脂质代谢与肾功能及肾脏病理分级之间的关系研究

陶 佳\*

永煤集团总医院检验科(河南 商丘 476600)

**【摘要】目的** 探讨糖尿病肾病(DKD)患者的脂质代谢与肾功能以及肾脏病理分级/评分之间的相关性。**方法** 收集2021年1月至2023年12月期间在医院就诊的DKD患者180例作为研究对象。研究不同慢性肾脏病(CKD)分期的DKD患者脂质代谢的差异。皮尔森相关分析用于评估血清脂蛋白(a)[Lp(a)]水平与肾功能相关指标之间的关系。受试操作特征曲线(ROC)用于分析脂蛋白(a)在评估肾功能分期和蛋白尿方面的价值。**结果** Lp(a)的水平在CKDG1-5期之间存在差异( $H=12.813$ ,  $P=0.002$ )，其他脂质相关指标在不同CKD分期无明显差异。皮尔森相关性分析结果显示Lp(a)与CKD分期明显相关( $r=0.324$ ,  $P=0.001$ )。Lp(a)与血肌酐( $r=0.324$ ,  $P=0.001$ )、尿素氮( $r=0.317$ ,  $P=0.002$ )、肾小球滤过率( $r=-0.348$ ,  $P=0.001$ )、24小时尿蛋白( $r=0.448$ ,  $P=0.001$ )、尿微量蛋白( $r=0.341$ ,  $P=0.001$ )有相关性。ROC曲线结果显示了Lp(a)预测CKDG4-5期和24hUPro>3.5g的灵敏度和特异度分别为AUC=0.684, 灵敏度=66.67%, 特异度=63.33%,  $P<0.001$ ; 和AUC=0.745, 灵敏度=75.00%, 特异度=62.50%,  $P<0.001$ 。**结论** 脂蛋白(a)水平升高与肾小球滤过率下降和蛋白尿增加进展有关, 这表明脂蛋白(a)可用于监测DKD患者的变化。

**【关键词】** 脂蛋白(a); 糖尿病肾病; 慢性肾脏病分期; 脂质代谢; 肾功能指标

**【中图分类号】** R4

**【文献标识码】** A

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2024.12.035

## The Study of the Relationship between Lipid Metabolism and Renal Function and Nephropathologic Grading in Patients with Diabetic Nephropathy

TAO Jia \*

Clinical Laboratory, Yongmei Group General Hospital, Shangqiu 476600, Henan Province, China

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between lipid metabolism and renal function as well as renal pathology grading/scoring in patients with diabetic kidney disease (DKD). **Methods** 180 cases of DKD patients who attended the hospital between January 2021 and December 2023 were collected as study subjects. Differences in lipid metabolism in DKD patients with different chronic kidney disease (CKD) stages were studied. Pearson's correlation analysis was used to assess the relationship between serum lipoprotein(a) [Lp(a)] levels and renal function-related indices. Receptor operating characteristic curves (ROC) were used to analyze the value of lipoprotein(a) in assessing renal function staging and proteinuria. **Results** Lp(a) levels differed between CKDG1-5 stages ( $H=12.813$ ,  $P=0.002$ ), and other lipid-related indices did not differ significantly across CKD stages. The results of Pearson correlation analysis showed that Lp(a) was significantly correlated with CKD stage ( $r=0.324$ ,  $P=0.001$ ). Lp(a) was significantly correlated with blood creatinine ( $r=0.324$ ,  $P=0.001$ ), urea nitrogen ( $r=0.317$ ,  $P=0.002$ ), glomerular filtration rate ( $r=-0.348$ ,  $P=0.001$ ), and 24-hour urine protein ( $r=0.448$ ,  $P=0.001$ ), and urinary microprotein ( $r=0.341$ ,  $P=0.001$ ) were correlated. The results of the ROC curve demonstrated the sensitivity and specificity of Lp(a) in predicting CKDG4-5 stage and 24hUPro>3.5g with AUC=0.684, sensitivity=66.67%, specificity=63.33%,  $P<0.001$  respectively; and AUC=0.745, sensitivity=75.00%, specificity=62.50%,  $P<0.001$ . **Conclusion** Elevated levels of lipoprotein(a) are associated with decreased glomerular filtration rate and progression of increased proteinuria, suggesting that lipoprotein(a) can be used to monitor changes in patients with DKD.

**Key words:** Lipoprotein (a); Diabetic Nephropathy; Chronic Kidney Disease Staging; Lipid Metabolism; Renal Function Indicators

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是终末期肾病的主要病因<sup>[1]</sup>。DKD作为糖尿病的主要并发症, 糖尿病肾病是不可逆的、进行性的, 严重影响患者的生活质量<sup>[1]</sup>。除糖尿病外, 其他因素通常也会导致肾功能不全, 包括高血压、血脂异常、肥胖、肾血管疾病、急性肾损伤、肾小球动脉粥样硬化、肾缺血以及与衰老相关的肾小球缺失<sup>[2-3]</sup>。目前的证据表明, 高血糖通过AKT激酶-过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)途径促进肾组织中CD36的表达, 从而进一步加重肾小管中的脂质沉积, 并介导脂肪酸氧化应激诱导膜细胞凋亡<sup>[3-4]</sup>。DKD患者肾组织中PPAR- $\alpha$ 、肉碱棕榈酰基转移酶1、酰基-CoA氧化酶、脂肪酸结合蛋白和其他脂肪酸 $\beta$ 氧化途径相关物质下调, 脂蛋白脂肪酶水平下降<sup>[5]</sup>。据报道胆固醇摄取相关蛋白如低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和OX-LDL受体的表达上调, 而胆固醇外流相关蛋白如ABCA1、ABCG1和载脂蛋白E的表达下调<sup>[6]</sup>。因此, 这些蛋白可能是造成肾小管脂质沉积和肾小管间质损伤的原因。脂蛋白(a) [Lipoprotein (a), Lp(a)]由载脂蛋白a、载脂蛋白B100、胆固醇、胆固醇酯、磷脂、碳水化合物等组成。研究表明在DKD患者

中, Lp(a)的变化与肾功能不全有关<sup>[7]</sup>。然而, Lp(a)在DKD发病机制中的价值还有待进一步验证。为探讨DKD患者病理损伤与血清Lp(a)水平的相关性, 我们收集了病理诊断为DKD的患者资料, 分析了Lp(a)与肾小球滤过率(GFR)、蛋白尿、病理分级/评分等的相关性。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 这是一项回顾性病例队列研究, 收集2021年1月至2023年12月期间在医院就诊的180例DKD患者作为研究对象。

**纳入标准:** 根据中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)<sup>[8]</sup>临床诊断为DKD的患者; 确诊为DKD的每个病例均经病理检查证实; 年龄在18至75岁之间, 所有患者均被告知本研究; 临床资料完整且自愿参与配合检查的患者。本研究的排除标准: 急性肾损伤、严重水、电解质、酸碱平衡紊乱、感染、恶性肿瘤、妊娠、其他器官严重受损的患者; 患者处于妊娠期或哺乳期; 先天性血脂异常患者; 过去3个月内服用过影响血脂的药物的患者。本研究经伦理委员会批准, 按照《赫尔辛基宣言》进行。

**1.2 方法** (1)所有血液样本均在患者空腹24小时后进行采集。全

**【第一作者】** 陶 佳, 女, 主治医师, 主要研究方向: 临床检验诊断学。E-mail: 13598366786@163.com

**【通讯作者】** 陶 佳

血在3000rpm转速下离心10分钟后分离血清进行检验。使用贝克曼AU5800全自动生化仪及美康生物试剂对实验室指标如甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、LDL、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、Lp(a)、载脂蛋白A、载脂蛋白B100、载脂蛋白E、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、估计肾小球滤过率(Estimate glomerular filtration rate, eGFR)、24小时蛋白尿(24-hour proteinuria, 24hUPro)、尿微量白蛋白(urine microalbumin, UMALB)和尿白蛋白肌酐比值(Urinary albumin creatinine ratio, UACR)进行检测。(2)根据《KDIGO慢性肾脏病评估和管理临床实践指南》<sup>[9]</sup>,以GFR为基础对CKD进行分期评估;患者被分为G1(GFR≥90mL/min)、G2(60mL/min≤GFR<90mL/min)、G3(30mL/min≤GFR<60mL/min=)、G4(15mL/min≤GFR<30mL/min=)和G5(GFR<15mL/min)期。

**1.3 统计学** 采用SPSS软件 (26版; IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA)进行统计分析。组间比较采用皮尔逊卡方检验(χ<sup>2</sup>)或费雪精确检验。正态分布的连续性数据用均数±标准差表示,并进行单因素方差分析。非参数数据采用Kruskal-Wallis(H)检验。偏态分布数据用中位数(四分位间距)表示,并用非参数检验进行分组比较。相关性分析采用Spearman检验。Lp(a)对DKD的预后价值采用接收器操作特征曲线(ROC)进行分

析。P值小于0.05为具有统计学意义。

2 结 果

**2.1 基线资料比较** 180名DKD患者的临床和人口统计学数据见表1。各个组的基本资料无统计学差异。

**2.2 比较研究对象不同CKD分期的脂质水平差异** 我们进一步分析了研究对象与脂质代谢相关的各种实验室指标。结果显示,Lp(a)的水平在CKDG1-5期之间存在差异(H=12.813, P=0.002)。同时,皮尔森相关性分析结果显示Lp(a)与CKD分期明显相关(r=0.324, P=0.001)。其他脂质相关指标在不同分期无明显差异。

**2.3 Lp(a)与肾功能相关实验室指标的相关性分析** 皮尔森相关性分析结果显示,在肾功能相关指标方面,Lp(a)与SCr(r=0.324, P=0.001)、BUN(r=0.317, P=0.002)、eGFR(r=-0.348, P=0.001)、24hUPro(r=0.448, P=0.001)、UMALB(r=0.341, P=0.001)和UACR(r=0.479, P=0.001)有相关性。

**2.4 Lp(a)对CKD分期及蛋白尿的诊断作用分析** 如图1和表2所示,ROC曲线结果显示了Lp(a)预测CKDG4-5期和24hUPro>3.5g的灵敏度和特异度分别为AUC=0.684,灵敏度=66.67%,特异度=63.33%,P<0.001;和AUC=0.745,灵敏度=75.00%,特异度=62.50%,P<0.001。

表1 研究对象的临床资料和生化指标结果对比

| 参数            | G1(n=31)      | G1(n=35)        | G3(n=45)        | G4(n=39)        | G5(n=30)        | 检验值    | P                   |
|---------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|---------------------|
| 年龄            | 49.53±11.23   | 50.59±10.24     | 53.54±10.65     | 55.23±9.67      | 52.94±11.32     | 0.574  | 0.885               |
| 男性            | 21(67.74%)    | 23(65.71%)      | 31(68.88%)      | 27(69.23%)      | 22(73.33%)      | 0.669  | 0.707               |
| 女性            | 10(32.25%)    | 12(34.28%)      | 14(31.11%)      | 12(30.76%)      | 8(26.66%)       |        |                     |
| 长期抽烟1         | 8(25.8%)      | 9(25.71%)       | 11(24.44%)      | 10(25.64%)      | 7(23.33%)       | 0.825  | 0.510               |
| 长期酗酒2         | 4(12.9%)      | 5(14.28%)       | 6(13.33%)       | 4(10.25%)       | 3(10%)          | 0.896  | 0.283               |
| BMI           | 26.03±4.67    | 25.89±4.44      | 24.54±5.15      | 25.53±5.27      | 25.54±4.32      | 0.958  | 0.151               |
| 合并IgAN        | 4(12.9%)      | 3(8.57%)        | 5(11.11%)       | 2(5.12%)        | 2(6.66%)        | 0.896  | 0.441               |
| 糖尿病病程         |               |                 |                 |                 |                 | 0.976  | 0.125               |
| <1年           | 4(12.90%)     | 3(8.57%)        | 6(13.33%)       | 3(7.69%)        | 1(3.33%)        |        |                     |
| 1-5年          | 8(25.81%)     | 9(25.71%)       | 8(17.78%)       | 9(23.08%)       | 4(13.33%)       |        |                     |
| 5-10年         | 6(19.35%)     | 8(22.86%)       | 11(24.44%)      | 10(25.64%)      | 8(26.67%)       |        |                     |
| >10年          | 13(41.94%)    | 15(42.86%)      | 20(44.44%)      | 17(43.59%)      | 17(56.67%)      |        |                     |
| 高血压病程         |               |                 |                 |                 |                 | 0.850  | 0.423               |
| <10年          | 25(80.65%)    | 26(74.29%)      | 34(75.56%)      | 26(66.67%)      | 26(86.67%)      |        |                     |
| ≥10年          | 6(19.35%)     | 9(25.71%)       | 11(24.44%)      | 13(33.33%)      | 4(13.33%)       |        |                     |
| TC(mmol/L)    | 4.68±1.90     | 5.21±2.36       | 5.11±2.57       | 5.23±1.98       | 5.25±2.83       | 1.008  | 0.081               |
| TG(mmol/L)    | 1.78±1.21     | 1.76±1.44       | 1.47±1.28       | 1.89±1.36       | 1.61±1.51       | 0.753  | 0.367               |
| LDL(mmol/L)   | 2.89±1.12     | 2.97±1.68       | 2.99±1.63       | 3.09±1.83       | 3.18±1.75       | 0.615  | 0.763               |
| HDL(mmol/L)   | 1.00±0.43     | 1.14±0.66       | 1.08±0.84       | 1.03±0.64       | 1.23±0.88       | 0.813  | 0.558               |
| Lp(a)(mg/L)   | 121.87±98.44  | 178.68±150.52   | 162.61±140.86   | 281.87±250.38   | 321.85±310.94   | 12.813 | 0.002 <sup>*</sup>  |
| ApoA(g/L)     | 1.24±0.51     | 1.18±0.36       | 1.33±0.49       | 1.37±0.59       | 1.34±0.67       | 0.830  | 0.217               |
| ApoB100(g/L)  | 0.84±0.28     | 0.98±0.29       | 0.93±0.42       | 0.97±0.34       | 0.95±0.42       | 0.648  | 0.726               |
| ApoE(mg/dL)   | 4.64±2.81     | 4.47±2.77       | 4.64±2.51       | 5.07±2.72       | 4.24±2.92       | 0.798  | 0.251               |
| FFA(μmol/L)   | 441.65±170.49 | 305.89±146.81   | 261.71±178.05   | 271.97±169.35   | 289.18±195.04   | 0.737  | 0.393               |
| HCY(μmol/L)   | 11.25±5.21    | 12.02±6.85      | 15.87±8.02      | 22.22±12.28     | 20.98±13.58     | 2.605  | 0.007 <sup>*</sup>  |
| SCr(μmol/L)   | 72.43±21.50   | 82.59±21.28     | 132.08±51.42    | 261.57±09.60    | 512.04±150.84   | 23.923 | <0.001 <sup>*</sup> |
| BUN(mmol/L)   | 5.29±2.93     | 7.86±3.94       | 9.38±4.14       | 15.06±5.74      | 22.06±8.73      | 21.027 | <0.001 <sup>*</sup> |
| eGFR(mL/min)  | 102.27±20.62  | 72.03±20.54     | 46.91±17.93     | 21.92±8.52      | 10.77±5.18      | 20.875 | <0.001 <sup>*</sup> |
| 24hUPro(g)    | 1.78±2.53     | 3.76±2.43       | 3.78±2.79       | 6.46±5.07       | 5.92±5.18       | 3.626  | 0.005               |
| umALB(mg/L)   | 981.92±871.09 | 1672.34±1350.67 | 1367.69±1024.61 | 2166.76±1450.47 | 2578.14±1953.27 | 17.301 | <0.001 <sup>*</sup> |
| UACR(mg/mgCr) | 0.97±0.95     | 1.90±1.85       | 2.13±2.08       | 3.97±3.12       | 3.84±3.53       | 19.061 | <0.001 <sup>*</sup> |

注释: <sup>\*</sup>表示差异具有统计学意义; 1, 一天抽烟≥十根, 持续十年及以上; 2, 一天喝酒大于40g, 持续五年及以上。

表2 Lp(a)对CKD分期及蛋白尿的诊断作用分析

| 诊断           | AUC   | 95%CI       | 灵敏度   | 特异度   | 似然比   | 约登指数  | P      |
|--------------|-------|-------------|-------|-------|-------|-------|--------|
| CKDG4-5      | 0.684 | 0.618-0.751 | 66.67 | 63.33 | 1.818 | 0.300 | <0.001 |
| 24hUPro>3.5g | 0.745 | 0.683-0.807 | 75.00 | 62.50 | 1.978 | 0.375 | <0.001 |

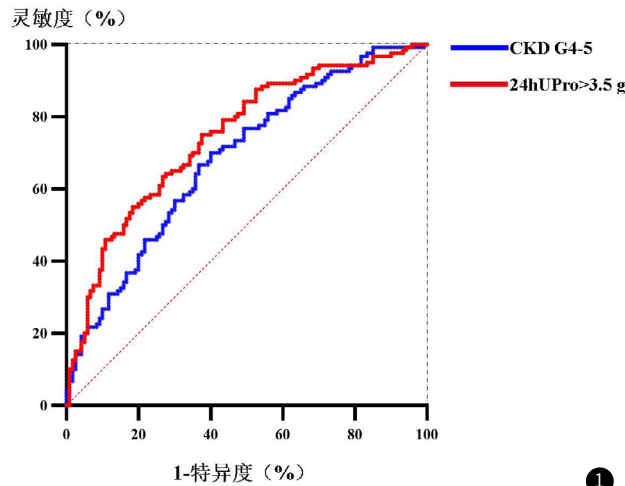


图1. Lp(a)对CKD分期及蛋白尿的诊断作用分析

### 3 讨论

DKD患者的临床特征是肾小球病变，蛋白尿逐渐增加，肾小球滤过率下降，最终导致肾功能衰竭<sup>[1]</sup>。本研究探讨了确诊的DKD患者脂质代谢相关指标与肾小球滤过率、蛋白尿及肾脏疾病严重程度的相关性。结果表明，TG、TC、LDL、HDL、载脂蛋白AI、载脂蛋白B100、载脂蛋白E和FFA等脂质代谢相关实验室指标与eGFR和肾小球病变的严重程度无关。然而，Lp(a)水平与肾小球滤过率和蛋白尿相关。

Lp(a)已被认为是冠心病、主动脉瓣钙化和外周动脉粥样硬化的重要危险因素<sup>[10]</sup>。越来越多的证据表明，糖尿病视网膜病变、冠状动脉侧支硬化、主动脉瓣钙化和颈动脉粥样硬化的发生率增加也与DKD患者Lp(a)水平升高有关<sup>[10]</sup>。此外，Lp(a)升高与微量白蛋白尿和蛋白尿水平升高有关<sup>[10]</sup>。我们的研究结果显示DKD患者中血清Lp(a)与eGFR、Scr、BUN、24hUPo、UMALB和UACR等肾功能相关指标显著相关。Lp(a)对肾脏的有害影响可能是通过促进肾动脉硬化、炎症、氧化应激和肾组织纤维化介导的<sup>[11]</sup>。最近的研究明确了LPA基因与纤溶酶原基因相似，表明载Lp(a)与纤溶酶原高度同源，提示载Lp(a)可与纤溶酶原竞争受体结合，抑制纤溶过程，促进血小板聚集，在血管中形成血栓<sup>[12]</sup>。此外，高水平的Lp(a)可抑制纤溶酶原介导的ABCA1胆固醇外流，起到致动脉粥样硬化的作用。Lp(a)促进前列腺素E2等炎症因子的分泌，并激活内膜细胞和单核细胞表达粘附分子(如细胞间粘附分子-1)和趋化因子(如趋化因子I-309和单核细胞趋化蛋白-1)<sup>[13]</sup>。我们认为Lp(a)可通过促炎作用、纤维化和动脉硬化导致肾脏GBM增厚和肾小球病变加重。这将进一步导致蛋白尿逐渐增加和肾小球滤过率下降。与其他肾脏疾病不同，DKD的特点是疾病后期蛋白质大量流失，从而刺激肝脏合成更多的脂质<sup>[14]</sup>。此外，DKD患者的炎症状态会增加Lp(a)的合成。反之，肾功能不全也会影响Lp(a)的清除率，导致血清Lp(a)水平升高。总之，我们的研究结果表明，Lp(a)可作为反映DKD患者肾功能和肾脏病理变化的指标，可用于临床评估和监测疾病进展。

### 参考文献

[1]王 影,周明俊,朱倩文,等. HIF-1 $\alpha$ 活化介导的胆固醇稳态失调加速大鼠的糖尿病肾病进展[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(10): 1782-1788.

[2]王玉金,侯志梅. 糖尿病肾病的发病机制及其早期生物标志物的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 6. .  
[3]李佳佳,黄皓,陶立坚,等. 糖尿病肾病主要发病机制的研究进展[J]. 生命科学, 2023, 35(3): 396-404.  
[4]何海兰,刘乐凯,柳锐莲,等. 3种糖尿病肾病动物模型的共同差异基因筛选[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(2): 5.  
[5]GTang G, Li S, Zhang C, et al. Clinical efficacies, underlying mechanisms and molecular targets of Chinese medicines for diabetic nephropathy treatment and management[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(9): 2749-2767.  
[6]骆建兰,余丽君. 2型糖尿病肾病患者脂蛋白(a)水平与胰岛 $\beta$ 细胞功能的关系[J]. 吉林医学, 2022, 43(9): 3.  
[7]王银艳,原双,赵亚楠,等. 尿微量白蛋白/肌酐,脂蛋白a,同型半胱氨酸水平与糖尿病肾病关联性及其临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2024(3): 28.  
[8]中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 23.  
[9]Jörres Achim, Stefan J , Andrew L , et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2: renal replacement therapy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 2(12): 2940-2945. .  
[10]Gao RH, Liu B, Yang Y, et al. Serum lipoprotein(a) and high-density lipoprotein cholesterol associate with diabetic nephropathy: evidence from machine learning perspectives[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2023, 16(3): 1847-1858.  
[11]Senba H, Furukawa S, Sakai T, et al. Serum lipoprotein(a) levels and diabetic nephropathy among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complications, 2016; 30(5): 923-927.  
[12]Wang T. Association between lipoprotein(a) plasma levels and diabetic nephropathy in Han Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2024, 19(5): e0299240.  
[13]王钰滢,崔德芝. Lp(a)在糖尿病血管并发症中的表达与机制[J]. 生命的化学, 2023, 43(6): 841-846.  
[14]田大斌,许颖. 老年糖尿病肾病患者尿蛋白与血脂异常的关系[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(24): 6148-6149.

(收稿日期: 2024-07-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)