

2 型糖尿病患者血清 YKL-40 水平与尿白蛋白的相关性

韩金玉 邵滢 王秋月

【摘要】 选取病房及门诊 2 型糖尿病患者 175 例,根据尿白蛋白排泄率(UAER,用尿白蛋白/尿肌酐 ACR 表示)分为正常白蛋白尿组(69 例)、微量白蛋白尿组(60 例)、大量白蛋白尿组(46 例),测定血清 YKL-40 水平,收集相关资料,并与正常对照组(64 例)比较,发现随尿白蛋白的增加血清 YKL-40 也逐渐增加($P<0.01$)。2 型糖尿病患者血清 YKL-40 的水平与尿微量白蛋白/尿肌酐($r=0.677, P<0.01$)、HbA_{1c}($r=0.562, P<0.01$)、收缩压($r=0.372, P=0.001$)、稳态模型评估的胰岛素抵抗指数($r=0.460, P=0.001$)、低密度脂蛋白胆固醇($r=0.304, P=0.012$)、年龄($r=0.260, P=0.015$)、血尿酸($r=0.329, P=0.018$)及高密度脂蛋白胆固醇($r=-0.247, P=0.032$)具有相关性。研究结果表明血清 YKL-40 水平可能与糖尿病肾病的发生发展有关。

【关键词】 糖尿病肾病; YKL-40; 尿白蛋白

The correlation of serum YKL-40 level and albuminuria in type 2 diabetes Han Jinyu, Shao Ying, Wang Qiuyue. Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China Corresponding author: Wang Qiuyue, Email: WQYcmu@163.com

【Summary】 A total of 175 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were composed of 69 with normoalbuminuria, 60 with microalbuminuria, and 46 with macroalbuminuria. The control group consisted of 64 healthy individuals. Serum YKL-40 levels were determined with ELISA method and related metabolic data were collected. Serum YKL-40 levels were significantly higher in T2DM group than in control group ($P<0.01$). Significant correlations of YKL-40 were found with the ratio of microalbuminuria to uric creatinine($r=0.677, P<0.01$), HbA_{1c}($r=0.562, P<0.01$), systolic blood pressure ($r=0.372, P=0.001$), HOMA-IR($r=0.460, P=0.001$), low density lipoprotein-cholesterol ($r=0.304, P=0.012$), age($r=0.260, P=0.015$), blood uric acid($r=0.329, P=0.018$), and high density lipoprotein-cholesterol ($r=-0.247, P=0.032$). YKL-40 may play a role in the occurrence and development of diabetic nephropathy.

【Key words】 Diabetic nephropathy; YKL-40; Albuminuria

(Chin J Endocrinol Metab, 2014, 30: 225-227)

YKL-40 是一种炎症性糖蛋白,研究证明在 1 型糖尿病中随着尿白蛋白排泄率增加血清 YKL-40 的水平会上升^[1],也有研究显示 2 型糖尿病患者血清中 YKL-40 水平远高于正常人,且与 2 型糖尿病患者的死亡率相关^[2,3]。本研究旨在探讨 2 型糖尿病患者中血清 YKL-40 水平与尿白蛋白的相关性。

对象和方法

1. 对象和分组:按照 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准纳入 2012 年 6 月至 2012 年 12 月中国医科大学附属第一医院门诊及住院的 2 型糖尿病患者 175 例(男 88 例,女 87 例),均排除心脏、肝脏、其他肾脏疾病以及各种感染性疾病,肝、肾功能正常,近期未发生糖尿病酮症酸中毒及高渗性昏迷,高血压患者经询问病史确定近 3 个月内未使用影响肾素-血管紧张素系统的血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素

受体阻断剂(ARB)类降压药物,所有 2 型糖尿病组患者近期均未进行胰岛素治疗。根据尿微量白蛋白/尿肌酐(ACR)分成 3 组,其中正常白蛋白尿组(NAT)69 例(男 35 例,女 34 例,ACR<30 μg/mg);微量白蛋白尿组(MIT)60 例(男 31 例,女 29 例,ACR,30~299 μg/mg);大量白蛋白尿组(MAT)46 例(男 22 例,女 24 例,ACR≥300 μg/mg)。正常对照组(NC):同期本院体检中心体检者 64 名(男 31 名,女 33 名)。

2. 方法:收集患者的临床基本资料、生化资料及相关并发症(大血管并发症根据患者双下肢动脉超声结果,若提示为动脉粥样硬化改变或狭窄改变则视为有大血管并发症,反之则无;周围神经病变根据肌电图检查结果,若有周围神经损害则视为有周围神经病变,反之则无;糖尿病视网膜病变根据患者眼底检查及眼底照相并结合眼科的诊断来确定),计算内生肌酐清除率(creatinine clearance, CCr),采用估算公式 CCr=(140-年龄)×体重(kg)/72×Ser(mg/dl),女性×0.85,采用稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=空腹血糖(FPG)×空腹胰岛素(FINS)/22.5。清晨空腹 8~10 h 后,使用一次性真空采血管采血 5 ml,以 3 000 转/min 速度离心 10 min 取上清,分装于-70℃冰箱冻存。测定前 2 h 取出平衡至室温,采用酶联免疫

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.03.013

基金项目:2011 年辽宁省“百千万人才工程”资助项目(2011377);辽宁省科技厅科学技术计划项目(2011131);沈阳市科技攻关项目(201121)

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院内分泌科
通信作者:王秋月,Email:WQYcmu@163.com

表 1 组间一般资料及生化资料的比较[$\bar{x}\pm s$, 中位数(四分位间距)]

组别	例数 <i>n</i>	男/女 (M/F)	年龄 (岁)	病程 (年)	HbA _{1c} (%)	BMI (kg/m ²)	腰围 (cm)	腰臀比 WHR	SBP (mmHg)
NC	64	31/33	52.19±3.67	-	5.44±0.43	23.48±2.46	80.56±10.11	0.83±0.63	127±6
NAT	69	35/34	52.77±4.05	4.67±2.96	8.22±1.18 ^a	23.81±3.87	88.59±11.52 ^a	0.88±0.08 ^a	122±14
MIT	60	31/29	53.82±4.61	4.10±2.97	8.56±1.09 ^a	24.51±2.88	88.98±9.76 ^a	0.89±0.48 ^a	131±14 ^b
MAT	46	22/24	54.93±4.18	5.91±3.10 ^c	8.14±1.09 ^a	24.60±2.63	95.37±6.82 ^{abc}	0.93±0.67 ^{abc}	145±21 ^{abc}
组别	例数	DBP (mmHg)	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	FINS (mIU/L)
NC	64	75±7	5.09±0.47	6.70±0.81	2.28±0.54	1.45±0.38	1.16±0.28	4.48±0.83	-
NAT	69	79±10	9.49±2.94 ^a	18.31±4.54 ^a	2.85±0.97	1.17±0.29	2.05±1.62	4.93±1.04	7.07(5.38-11.58)
MIT	60	82±10	9.76±2.78 ^a	20.47±5.20 ^a	2.89±0.68	1.16±0.28	2.06±1.34	4.98±1.58	9.94(8.09-16.56) ^b
MAT	46	86±10	9.97±1.87 ^a	17.13±5.76 ^{ac}	2.97±0.91	1.25±0.46	2.16±1.74	4.98±1.25	15.51(8.94-28.64) ^{bc}
组别	例数	2 h PINS (mIU/L)	HOMA-IR	YKL-40 (ng/ml)	ACR (μg/mg)	Scr (μmol/L)	CCr (ml/min)		
NC	64	-	-	27.6(24.5-29.3)	10.5(7.7-14.8)	72.09±13.25	91.46±14.8		
NAT	69	25.06(15.74-30.34)	3.43(2.11-3.96)	44.6(41.1-48.8) ^a	13.5(7.3-17.6) ^a	71.24±16.46	97.52±17.90		
MIT	60	21.24(16.10-36.74)	4.52(2.91-5.62) ^b	67.5(61.9-70.7) ^{ab}	77.1(42.8-110.1) ^{ab}	74.63±13.82	93.81±17.08		
MAT	46	34.13(19.21-81.88) ^{bc}	7.09(3.37-10.8) ^{bc}	72.5(60.5-76.3) ^{abc}	783.9(542.2-2 130.3) ^{abc}	76.70±12.33	89.34±17.57		
组别	例数	BUA (μmol/L)	吸烟 (%)	饮酒 (%)	高血压 (%)	大血管并发症 (%)	周围神经病变 (%)	糖尿病视网膜病变 (%)	
NC	64	304.64±55.60	11.6	9.3	0	0	0	0	
NAT	69	306.36±78.20	39.1	21.7	8.7	4.3	6.5	13.0	
MIT	60	315.48±77.53	37.0	23.9	34.7	8.7	10.9	19.6	
MAT	46	394.82±72.35 ^{bc}	28.3	17.4	40.9	26.0	34.8	30.4	

注:NC:正常对照组;NAT:正常白蛋白尿组;MIT:微量白蛋白尿组;MAT:大量白蛋白尿组;BMI:体重指数;SBP:收缩压;1 mmHg=0.133 kPa;DBP:舒张压;FPG:空腹血糖;2hPG:餐后 2 h 血糖;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;FINS:空腹胰岛素;2 h PINS:餐后 2 h 胰岛素;HOMA-IR:稳态模型评估的胰岛素抵抗指数;ACR:尿白蛋白/尿肌酐;Scr:血肌酐;CCr:内生肌酐清除率;BUA:血尿酸;与 NC 组相比,^a $P<0.01$;与 NAT 组相比,^b $P<0.01$;与 MIT 组相比,^c $P<0.01$

法(YKL-40 双抗体一步夹心法酶联免疫吸附检测试剂盒购自同达生物技术有限公司,美国 R&D 公司生产)测定空腹血清 YKL-40 水平,并进行比较分析(组间一般资料及生化资料的比较见表 1)。

3. 统计学处理:实验结果均使用 SPSS 17.0 统计软件处理。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,分类资料用百分比(%)表示,非正态分布用中位数(四分位间距)表示。组间比较对符合正态分布的方差齐性计量资料用单因素 ANOVA 分析;方差不齐,则进行转换对数或自然对数转换后进行单因素 ANOVA 分析;对非正态分布的计量资料用非参数检验进行组间差异比较,对于分类资料用卡方检验进行分析。用多元线性相关分析 YKL-40 与各 2 型糖尿病相关生化指标之间的相关性,之后进一步用逐步线性回归分析。

二、结果

1. 应用秩和检验分析,各组血清 YKL-40 水平的差异具有统计学意义($P<0.01$),且随着 ACR 的增加血清 YKL-40 的水平逐渐升高。各 2 型糖尿病组患者中血清 YKL-40 的水平显著高于 NC 组($P<0.01$),MIT 组和 MAT 组的血清 YKL-40 显著高于 NAT 组($P<0.01$),MAT 组血清 YKL-40 水平显著高于 MIT 组($P<0.01$);血尿酸、HOMA-IR、FINS、餐后 2 h 胰岛素(2hPINS)在不同 ACR 的 2 型糖尿病各组间差异具有统计学意义($P<0.01$);应用 ANOVA 单因素方差分析,HbA_{1c}、腰围、腰臀比、FPG、餐后 2 h 血糖(2hPG)在 NC 组和各 2 型糖尿病组之间的差异具有统计学意义($P<0.01$),而 2 型糖尿病各组之间差

异不具有统计学意义;性别、年龄、病程、体重指数(BMI)、舒张压、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、TG、TC、血肌酐、CCr 在 2 型糖尿病患者不同 ACR 各组间不具有统计学意义。应用卡方检验分析发现 2 型糖尿病组间的高血压($\chi^2=52.48, P<0.01$)、大血管并发症($\chi^2=19.82, P<0.01$)、周围神经病变($\chi^2=27.15, P<0.01$)、糖尿病视网膜病变($\chi^2=16.04, P<0.01$),患病率具有统计学差异。

2. 随着 ACR 的增加血清 YKL-40 的水平逐步增加,且四分位数、中位数都是逐渐增加的。将各数据进行双变量相关分析,发现 ACR($r=0.677, P<0.01$)、HbA_{1c}($r=0.562, P<0.01$)、收缩压($r=0.372, P=0.001$)、HOMA-IR($r=0.460, P=0.001$)、LDL-C($r=0.304, P=0.012$)、年龄($r=0.260, P=0.015$)、血尿酸($r=0.329, P=0.018$)及 HDL-C($r=-0.247, P=0.032$)与 YKL-40 均具有相关性,而且将患每一种并发症的患者单独排除之后进行统计分析,尿白蛋白与血清 YKL-40 的相关性仍然存在。以 YKL-40 为因变量,ACR、年龄、病程、HbA_{1c}、HOMA-IR、腰围、收缩压、舒张压、FPG、2hPG、FINS、2hPINS、LDL-C、HDL-C、TG、TC、血尿酸为应变量进行逐步多元线性回归分析发现 ACR、HOMA-IR 等 2 型糖尿病相关生化指标与血清 YKL-40 相关($P<0.01$),其中 ACR 与 YKL-40 水平的影响最大($b'=0.506, P<0.01$)。回归方程为 $\hat{y}=-44.634+0.009X_1+0.858X_2+0.051X_3+0.964X_4+0.610X_5+2.072X_6+0.166X_7-0.188X_8-1.062X_9$ 。

三、讨论

糖尿病肾病(DN)是糖尿病重要的微血管并发症,目前临床诊断的方法主要是依靠尿微量白蛋白。然而一些糖耐量异常的患者,即使尿微量白蛋白在正常范围,仍然会有肾脏病理改变及肾功能的减退,因此迫切需要一种可以早期发现 DN 的标志物。目前已经证实很多细胞炎症因子和信号通路介导 DN 的发生发展^[4-6]。

YKL-40 属于甲壳质酶蛋白家族^[7],是一种炎症性的糖蛋白。研究表明在动脉粥样硬化的模型中 YKL-40 的 mRNA 表达高度上调^[8],YKL-40 水平的升高与心血管疾病的发生率和死亡率相关,Kastrup 等^[9]的研究证明 YKL-40 水平是冠状动脉硬化性心脏病的独立相关因素。Rathcke 等^[1,10]的研究证明 YKL-40 与 1 型糖尿病患者 DN 具有相关性,同时提示 YKL-40 在肾脏血管破坏进程中的作用导致了微血管并发症的发生,而且提出 YKL-40 和尿蛋白排泄率是独立的标志物。

本研究中发现 HbA_{1c}、腰围、腰臀比、FPG、2hPG 在 NC 组和 2 型糖尿病组之间的差异具有统计学意义($P < 0.01$),而 2 型糖尿病各组之间差异不具有统计学意义,性别、年龄、病程、BMI、舒张压、LDL-C、HDL-C、TG、TC、血肌酐、CCr 在 2 型糖尿病患者不同 ACR 各组间不具有统计学意义,这样排除了 2 型糖尿病各组间这些指标的差异,更充分地说明 YKL-40 水平与尿蛋白的相关性。相关分析及回归分析的结果与以往的结论一致,ACR 与血清 YKL-40 的水平具有相关性,且 ACR 和 HOMA-IR 是导致 YKL-40 升高的独立因素^[11]。另外与 Røndbjerg 等^[12]的研究相比,本研究加入了衡量胰岛素抵抗的指标—HOMA-IR,且发现与 YKL-40 水平存在正相关($r = 0.460$, $P = 0.001$)。2 型糖尿病患者病理生理特点主要表现为胰岛素抵抗及后期的胰岛素分泌相对不足。国内外已经有关于肥胖对 2 型糖尿病患者血清 YKL-40 水平影响的研究,猜测 YKL-40 与胰岛素抵抗具有相关性。在胰岛素抵抗的病理生理状况下,扩血管作用的减弱会导致肾小球出球小动脉的过度收缩,这进一步导致了肾小球血量增加和毛细血管静水压升高,从而导致了尿微量白蛋白的增加,加重糖尿病的肾脏损害。与之前的研究相比本研究中所有 2 型糖尿病组中的高血压患者均未使用 ACEI/ARB 类降压药物,这两类药物都可以通过影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统改变肾小球滤过的作用,减少非选择性的大孔蛋白漏出、降低尿蛋白,所以这两类药物一方面影响了分组的标准型,另一方面因为已经证明 YKL-40 水平与 ACR 相关,所以推测可能也会影响 YKL-40 水平,因此本实验排除了这方面的影响。另外与 Brix 等^[13]的研究相比,本研究加入了正常对照组,证明了血清 YKL-40 的水平在 2 型糖尿病患者与正常人之间有明显差异($P < 0.01$)。相关分析及逐步多元回归也显示 YKL-40 与 ACR 正相关,且 ACR 是导致 YKL-40 升高的独立因素,由于 YKL-40 是炎症及血管内皮损伤标志物,因此进一步证实 DN 发生机制中的炎症学说。随着 ACR 的增高,各组间其他糖尿病并发症也具有统计学意义,说明糖尿病各种并发症某种程度上是平行发生的,本研究只探讨 ACR 与 YKL-40 的相关性,其他并发症与 YKL-40 的关系仍需进一步研究。

总之,通过对 175 例 2 型糖尿病患者和 64 例 NC 组研究,

得出以下结论:2 型糖尿病患者的血清 YKL-40 水平显著高于正常人,且随着 ACR 的增加血清 YKL-40 的水平逐步增加。由于 YKL-40 与多种因素相关,猜测 YKL-40 可能与 2 型糖尿病患者多种代谢紊乱以及慢性并发症发生有关。去除其他影响因素干扰后发现 ACR 仍是 YKL-40 的最大影响因素,说明 YKL-40 可能与 DN 的发生发展有关,但是血清 YKL-40 是否可以成为衡量诊断 DN 的新指标及是否可以衡量 DN 的严重程度需要进一步研究证明。

参 考 文 献

- [1] Rathcke CN, Persson F, Tarnow L, et al. YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32:323-328.
- [2] Persson F, Rathcke CN, Gall MA, et al. High YKL-40 levels predict mortality in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 96:84-89.
- [3] Thomsen SB, Rathcke CN, Zerahn B, et al. Increased levels of the calcification marker Matrix Gla Protein and the inflammatory markers YKL-40 and CRP in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 8:86.
- [4] Moresco RN, Sangoi MB, De Carvalho JA, et al. Diabetic nephropathy: traditional to proteomic markers [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 421:17-30.
- [5] Kanasaki K, Taduri G, Koya D. Diabetic nephropathy: the role of inflammation in fibroblast activation and kidney fibrosis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 4:7.
- [6] Ogawa D, Makino H. Pathogenesis of diabetic nephropathy: the role of inflammation [J]. *Nihon Rinsho*, 2012, 70 Suppl 5:389-392.
- [7] Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40-an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 8: 61.
- [8] Ma WH, Wang XL, Du YM, et al. Association between human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40) and arterial stiffness in essential hypertension [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2012, 12:35.
- [9] Kastrup J, Johansen JS, Winkel P, et al. High serum YKL-40 concentration is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with stable coronary artery disease [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30: 1066-1072.
- [10] Nielsen AR, Erikstrup C, Johansen JS, et al. Plasma YKL-40: a BMI-independent marker of type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2008, 57:3078-3082.
- [11] Lee JH, Kim SS, Kim IJ, et al. Clinical implication of plasma and urine YKL-40, as a proinflammatory biomarker, on early stage of nephropathy in type 2 diabetic patients [J]. *J Diabetes Complications*, 2012, 26: 308-312.
- [12] Røndbjerg AK, Omerovic E, Vestergaard H. YKL-40 levels are independently associated with albuminuria in type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10:54.
- [13] Brix JM, Höllerl F, Koppensteiner R, et al. YKL-40 in type 2 diabetic patients with different levels of albuminuria [J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41:589-596.

(收稿日期:2013-05-27)

(本文编辑:陈文辉)