

[14] Kumar A, Verma BS, Srivastava A, et al. Long-term follow-up of elderly donors in a live related renal transplant program. J Urol, 2000, 163(6): 1654-1658.

[15] Baid-Agrawal S, Frei UA. Kidney-transplant rejection and anti-MICA antibodies. N Engl J Med, 2008, 358(2): 196.

(收稿日期: 2010-06-21)

糖尿病患者肾小球滤过率和肾有效血浆流量的改变及影响因素分析

姚立新 李昨非 刘波 郭雷鸣

【摘要】目的 探讨 2 型糖尿病患者肾小球滤过率(GFR)和有效肾血浆流量(ERPF)的变化特点并对其临床影响因素进行分析。**方法** 2 型糖尿病患者 108 例,依据尿白蛋白排泄率(UAER)分为 4 组:正常尿白蛋白组、微量尿白蛋白组、大量尿白蛋白组、肾功能不全组,行放射性核素动态显像测定 GFR 及 ERPF,同时测定血清尿素氮、血清肌酐、空腹血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、体重指数血压。**结果** 随着糖尿病肾病(DN)的进展,UAER 逐渐上升,GFR 和 ERPF 水平依次降低,前者与后二者分别呈显著负相关($r_1 = -0.497$, $P < 0.05$; $r_2 = -0.215$, $P < 0.05$)。各组伴有高血压病患者 GFR 均比同组无高血压病者明显下降(t 值分别为 1.8、2.1、1.9, $P < 0.05$; $t = 3.2$, $P < 0.01$)。多元逐步回归分析显示,年龄、收缩压、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数与 GFR 和 ERPF 均呈独立负相关(回归系数分别为 -0.507、-0.874、-0.528、-0.587、-0.336、-0.697、-0.348、-0.371, $P < 0.01$)。**结论** GFR 和 ERPF 均是反映 DN 肾损害的敏感指标,高血压、胰岛素抵抗是 DN 患者 GFR 与 ERPF 降低的独立危险因素,DN 患者要严格控制血糖、血压及改善胰岛素抵抗以延缓 GFR 和 ERPF 下降。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 肾小球滤过率; 肾血浆流量, 有效; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子; 99m 锝五乙酸盐; 99m 锝双半胱氨酸

Analyse of influence elements in the process of dynamic renal imaging to measure glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in patients with type 2 diabetes mellitus

Yao Li-xin*, Li Zuo-fei, Liu Bo, Guo Lei-ming

(*Department of Nuclear Medicine, Qin Huang Dao First Hospital, Qinhuangdao 066000, China)

【Abstract】 Objective To detect the changes and clinical influence elements of radionuclide renal dynamic imaging to measure glomerular filtration rate (GFR) and effective renal plasma flow (ERPF) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** One hundred and eight patients with T2DM were divided into 4 groups according to the values of urinary albumin excretion rate (UAER): Group I: UAER $< 20 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$, 31 cases. Group II: UAER $20 \sim 200 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$, 28 cases. Group III: UAER $> 200 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$, serum creatinine (SCr) $< 105 \mu\text{mol/L}$, 26 cases. Group IV: UAER $> 200 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$, SCr $\geq 105 \mu\text{mol/L}$, 23 cases. $^{99\text{Tc}}$ -diethylenetriamine pentaacetic acid and $^{99\text{Tc}}$ -ethylenedicysteine renal dynamic imaging were performed in all patients. GFR, ERPF and renogram were derived simultaneously. The levels of blood creatinine, blood urea nitrogen, urine albumin, blood press, fasting blood insulin, glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose were measured in the four groups. **Results** With the evolvement of diabetes nephropathy (DN),

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.05.007

作者单位: 066000, 秦皇岛市第一医院核医学科 (姚立新、郭雷鸣), 功能科 (李昨非), 内分泌科 (刘波)

通信作者: 姚立新 (E-mail: yaolixin158@sina.com.cn)

UAERs were gradually ascended and the values of GFR and ERPF was gradually descended, the former offered remarkable inverse correlation with the two latters($r_1=-0.497$, $P<0.05$; $r_2=-0.215$, $P<0.05$). The values of GFR and ERPF in four groups patients with hypertension was lower than without hypertension ($t_1=1.8$, $t_2=2.1$, $t_3=1.9$, $P<0.05$; $t_4=3.2$, $P<0.01$). Multielement stepwise regression analyses assumed that age, systolic pressure, glycosylated hemoglobin and insulin resistance index offered inverse correlation with GFR and ERPF (coefficient of regression factor: -0.507 , -0.874 , -0.528 , -0.587 , -0.336 , -0.697 , -0.348 , -0.371 , $P<0.01$). **Conclusion** GFR and ERPF were sensitive index reflecting the changes of DN. Hypertension and insulin resistance were independence risk factors to make the value of GFR and ERPF decreased in patients with DN.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Diabetic nephropathies; Glomerular filtration rate; Renal plasma flow, effective; Tomography, emission-computed, single-photon; Technetium Tc 99m pentetate; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -ethylenedicysteine

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病常见且严重的并发症之一,其发生发展是多种因素共同作用的结果。本研究分析了本院108例2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)和有效肾血浆流量(effective renal plasma flow, ERPF),并对其临床影响因素进行探讨,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2006年3月至2009年3月在我院住院治疗的108例T2DM患者,其中男性62例、女性46例,年龄31~75岁,平均(57 ± 13)岁,按照1999年WHO糖尿病诊断及分型标准确诊,排除心力衰竭、慢性肾炎、肾盂肾炎等DN以外的肾脏疾病及糖尿病急性并发症。根据尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)及血清肌酐(serum creatinine, SCr)将患者分为4组:①正常尿白蛋白组(UAER $<20\mu\text{g}/\text{min}$)31例,其中男性17例、女性14例,伴有高血压的患者20例;②微量尿白蛋白组(UAER $20\sim 200\mu\text{g}/\text{min}$)28例,其中男性16例、女性12例,伴有高血压的患者15例;③大量尿白蛋白组(UAER $>200\mu\text{g}/\text{min}$, SCr $<105\mu\text{mol}/\text{L}$)26例,其中男性15例、女性11例,伴有高血压的患者21例;④肾功能不全组(UAER $>200\mu\text{g}/\text{min}$, SCr $\geq 105\mu\text{mol}/\text{L}$)23例,其中男性14例、女性9例,伴有高血压的患者13例。

1.2 方法

所有患者均进行核素肾动态显像:分别隔日“弹丸”式静脉注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -二亚乙基三胺五乙酸(由

原子高科股份有限公司提供)和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -双半胱氨酸(由北京欣科思达公司提供),剂量为185~370 MBq。用德国西门子e.cam型双探头SPECT仪测定GFR及ERPF,准直器选用低能通用型,能峰140 keV,窗宽20%,单探头,矩阵 256×256 ,放大倍数1.23,并用体表面积校正GFR及ERPF值。

所有患者均留19:00至次晨7:00的尿液2次,用放免法测定尿白蛋白排泄率。收缩压及舒张压均在早晨9:00测量3次,取其均值。空腹血糖测定用己糖激酶法;尿素氮、SCr用日立全自动生化仪测定,糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)用乳胶凝集反应法测定;胰岛素用化学发光法测定(药盒由美国雅培公司提供)。根据空腹血糖 \times 空腹胰岛素/22.5,计算胰岛素抵抗指数(homa-insulin resistance, Homa-IR)。

1.3 统计学方法

采用SPSS11.0软件分析,连续性数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间均数的比较用 t 检验,非参数性变量的比较使用秩和检验;Cox单因素和多因素逐步回归分析。 $P<0.05$ (双侧)者认为有统计学差异。

2 结果

2.1 各组糖尿病患者的GFR和ERPF与其他相关临床指标

随着DN的进展和UAER逐步上升,GFR和ERPF依次降低($r_1=-0.497$, $r_2=-0.215$, P 均 <0.05),Homa-IR逐渐增高($r=0.657$, $P<0.05$);肾功能不全组的BUN及SCr明显高于前3组(t 值分别为13.8、18.6, $P<0.01$)(表1)。

表1 各组2型糖尿病患者的肾小球滤过率和有效肾血浆流量及其他相关临床指标($\bar{x}\pm s$)

	例数	年龄	收缩压 (kPa)	舒张压 (kPa)	空腹血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)	尿素氮 (mmol/L)	血清肌酐 (μ mol/L)	尿白蛋白排泄率 (μ g/min)	肾小球滤过率 (ml/min)	有效肾血浆流量 (ml/min)	胰岛素抵抗指数
正常尿蛋白组	31	55.9 \pm 9.8	16.3 \pm 2.4	9.9 \pm 1.4	9.6 \pm 3.5	6.4 \pm 2.2	5.2 \pm 1.5	72.1 \pm 18.1	6.4 \pm 5.8	94.3 \pm 18.6	455.2 \pm 21.5	1.2 \pm 0.6
微量尿蛋白组	28	60.2 \pm 9.7	17.4 \pm 2.9	10.8 \pm 1.6	9.5 \pm 3.3	7.3 \pm 1.8	5.8 \pm 1.5	68.4 \pm 22.9	90.8 \pm 64.3	79.2 \pm 19.1	389.2 \pm 23.6	2.1 \pm 0.3
大量尿蛋白组	26	63.5 \pm 8.7	19.9 \pm 3.4	11.0 \pm 1.5	9.8 \pm 3.6	8.2 \pm 1.4	6.0 \pm 1.4	84.0 \pm 27.9	354.1 \pm 198.7	68.7 \pm 14.8	307.6 \pm 34.3	2.7 \pm 0.5
肾功能不全组	23	67.2 \pm 7.8	21.4 \pm 2.5	11.7 \pm 1.5	9.7 \pm 4.0	10.1 \pm 1.9	18.8 \pm 9.4	168.1 \pm 45.7	825.0 \pm 298.6	53.5 \pm 18.1	189.5 \pm 15.8	3.2 \pm 0.7

2.2 GFR 和 ERPF 与高血压的关系

伴有高血压的T₂DM患者GFR均比同组无高血压者有显著下降($t_1=1.8$ 、 $t_2=2.1$ 、 $t_3=1.9$, $P<0.05$, $t_4=3.2$, $P<0.01$)。伴有高血压的T₂DM患者ERPF均比同组无高血压者有显著下降($t_1=2.0$ 、 $t_2=2.4$ 、 $t_3=1.6$, $P<0.05$, $t_4=4.4$, $P<0.01$) (表2)。

表2 伴发及未伴发高血压的2型糖尿病肾病患者肾小球滤过率和有效肾血浆流量改变[($\bar{x}\pm s$)ml/min]

组别	未伴发高血压		伴发高血压	
	肾小球滤过率	有效肾血浆流量	肾小球滤过率	有效肾血浆流量
正常尿蛋白组	85.8 \pm 17.2	467.4 \pm 68.6	77.5 \pm 18.1	441.2 \pm 56.6
微量尿蛋白组	81.9 \pm 20.1	405.3 \pm 47.6	68.3 \pm 23.1	368.3 \pm 31.7
大量尿蛋白组	70.1 \pm 11.5	319.6 \pm 27.4	56.4 \pm 16.9	296.3 \pm 41.7
肾功能不全组	58.2 \pm 16.8	215.6 \pm 18.4	48.9 \pm 12.5	156.3 \pm 18.5

2.3 GFR 和 ERPF 与各变量的相关性分析

年龄、收缩压、HbA1C、UAER、Homa-IR均与GFR、ERPF呈负相关,空腹血糖与GFR、ERPF无相关(表3)。

表3 肾小球滤过率和有效肾血浆流量与各变量相关性分析 (n=108)

因素	肾小球滤过率		有效肾血浆流量	
	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	-0.507	<0.05	-0.874	<0.05
收缩压	-0.528	<0.05	-0.587	<0.05
空腹血糖	0.083	>0.05	0.014	>0.05
糖化血红蛋白	-0.336	<0.05	-0.697	<0.05
尿白蛋白排泄率	-0.497	<0.05	-0.215	<0.05
对数值				
胰岛素抵抗指数	-0.348	<0.05	-0.371	<0.05

以GFR、ERPF为应变量,以年龄、动脉收缩压、舒张压、SCr、UAER的对数值、空腹血糖、Homa-IR为自变量,进行多元逐步回归分析,结果显示年龄、收缩压、HbA1C、Homa-IR与GFR、ERPF均呈独立负相关(表3)。

3 讨论

UAER上升反映肾小球基底膜增厚及裂隙加大,为DN的特异性病理改变,且UAER检测方法简便、无创、准确,因而临床上均接受以UAER作为DN分期的临床标准,但是UAER不能直接反映肾功能损害的程度。在临床上,多以BUN、SCr作为肾功能减退的标志,但BUN对肾功能的评价不可靠,敏感性差,SCr在一定程度上虽然可以反映肾功能的损害,但是敏感性也不高。这主要是因为BUN从肾小球滤过后,相当一部分被肾小管重吸收,同时饮食、体内分解代谢等肾外因素亦影响BUN的测定;Scr虽然不受肾外因素的影响,但其可被肾小管分泌,且随着肾功能减退而分泌增加^[1],另外临床上多种常用药物也可影响Scr的分泌而干扰其测定^[2]。肾动态显像受影响因素少,敏感性、重复性好,并且符合生理状况。

在本研究资料中,GRF、ERPF随着DN的进展、UAER的升高而呈持续性下降,而BUN、SCr水平在DN后期肾功能不全时才开始上升,说明GFR和ERPF是目前临床上反映DN不同时期、尤其是肾功能减退早期的敏感指标。研究显示,与DN合并高血压者相比,DN血压正常者的肾功能下降明显缓慢^[3],因为高血压加重了肾脏大血管病变,加重肾小球动脉硬化,导致肾脏缺血致使合并高血压的DN患者GFR、ERPF以更快的速率下降。有证据表明,将血压控制在130/70 mmHg (1mmHg=0.133kPa)以下可有效延缓肾功能进一步

下降^[4]。本资料显示在同一期 DN 患者中,合并高血压者的 GFR、ERPF 明显低于无高血压者,证实血压控制不良与肾功能损害密切相关。高血糖是 DN 发生的根本原因,血糖升高导致血浆渗透压增高,血容量增加,致使 GFR、ERPF 增高,长期肾小球高滤过可引起肾小球基底膜增厚,影响肾小球功能,导致 DN 的发生。本资料显示, GFR、ERPF 与 HbA1c 呈独立负相关,而与空腹血糖无关,原因可能是 HbA1c 可较好反映 2~3 个月一段时间的血糖水平,而空腹血糖仅反映某一时间点的血糖值,受影响的因素较多。

本研究发现, GFR、ERPF 与年龄呈显著负相关,提示致病因素作用时间越长,肾脏损害越严重。GFR、ERPF 与 SCr、BUN、尿白蛋白呈显著负相关,正常尿白蛋白组患者 GFR、ERPF 较其他各组均高,而 SCr、BUN、尿白蛋白与其他组比较无显著性差异,进一步证实核素肾动态显像的血流动力学参数可以准确地反映肾功能,而且较 SCr、BUN、尿白蛋白敏感。核素肾动态显像的血流动力学参数在评价糖尿病患者早期肾功能损害方面明显优于常规的肾功能生化指标,以 GFR、ERPF 为最佳指标。因此,对糖尿病患者行核素肾动态显像,可早期判断糖尿病患者肾功能损害情况,对早期诊断 DN 和临床分期有重要价值,可为临床治疗和治疗方案的选择提供依据。

本研究结果显示,随着 DN 的进展,UAER 升高, GFR、ERPF 降低, Homa-IR 增高,胰岛素抵抗与 GFR、ERPF 相关。胰岛素抵抗不仅是 T2DM 发病的重要根源,也同样参与了 DN 的形成,研究表明,胰岛素抵抗伴有高胰岛素血症的患者,其 ERPF 和 GFR 均较正常人明显增加;胰岛素本身可直接作用于出球小动脉,加重肾小球高滤过、高灌

注状态;高胰岛素尚可引起水钠潴留、高血压、高脂血症,并可引起血管内皮损伤、尿酸重吸收增多、血液高凝状态,通过以上多种途径直接或间接损伤肾脏^[5]。已证实胰岛素抵抗可作为一个独立危险因素导致肾脏病变的形成^[5]。有研究显示,噻唑烷二酮类药物可逆转体内胰岛素抵抗状态,减轻蛋白尿,减轻肾小球系膜区的扩张,防止肾小球硬化而延缓 DN 的进展^[6]。因此,对 T2DM 患者早期应用肾动态显像测定 GFR、ERPF,明确肾损害程度及各种加重肾损害的因素,积极严格控制血压、血糖,改善胰岛素抵抗,对减少和延缓 DN 的发生和发展甚为重要。

参 考 文 献

- [1] 方伟,张庆怡,钱家麒,等.应用 ^{99m}Tc -DTPA 清除率测定肾小球滤过率及与传统方法的比较研究.中华肾脏病杂志,1998,14(3):177-180.
- [2] 何小钢,张权. ^{99m}Tc -DTPA 肾动态显像测定肾小球滤过率与其它肾功能指标的对比.中华肾脏病杂志,1997,13(2):106-107.
- [3] Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. Arch Intern Med, 2003, 163(13): 1555-1565.
- [4] Narita T, Kakei M, Ito S. Aggressive antihypertensive treatment and serum lipid lowering therapy are necessary to prevent deterioration of the renal function even in elderly type 2 diabetic patients with persistent albuminuria. Gerontology, 2002, 48(5):302-308.
- [5] 范应方,方驰华,朱新勇,等.64 层螺旋 CT 胆道三维成像对肝胆管结石病的诊断价值.中华消化外科杂志,2007,6(6):428-432.
- [6] Yamashita H, Nagai Y, Takamura T, et al. Thiazolidinedione derivatives ameliorate albuminuria in streptozotocin-induced diabetic spontaneous hypertensive rat. Metabolism, 2002, 51(4): 403-408.

(收稿日期:2010-04-21)

·读者·作者·编者·

关于投稿论文中缩略语使用的规定

关于来稿中涉及的缩略语用法,本刊规定:已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、ATP、PCR、RT-PCR、CT、MRI、PET、SPECT、PET-CT 等。另外,本刊允许直接使用的与放射医学和核医学相关的缩略语如下:

^{18}F -FDG: ^{18}F -氟脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose); ^{99m}Tc -MDP: ^{99m}Tc -亚甲基二膦酸盐(^{99m}Tc -methylenediphosphonate); ^{99m}Tc -MIBI: ^{99m}Tc -甲氧基异丁基异腈(^{99m}Tc -methoxyisobutylisonitrile); ^{99m}Tc -DTPA: ^{99m}Tc -二亚乙基三胺五乙酸(^{99m}Tc -diethylenetriaminepentaacetic acid); ROI: 感兴趣区(region of interest); T/NT: 靶/非靶比(the ratio of target to non-target); SUV: 标准化摄取值(standardized uptake value); TLD: 热释光剂量计(thermoluminescent dosimeter)等。

《国际放射医学核医学杂志》编辑部