

无症状高尿酸血症对早期 2 型糖尿病肾病肾功能的影响 及中医相关证型研究*

胡怡淳¹, 倪海祥^{2△}

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310053)

摘要: **目的** 探讨早期 2 型糖尿病肾病患者高尿酸对肾功能的影响及中医证型分布规律。**方法** 回顾 97 例早期糖尿病肾病患者, 根据血尿酸水平分为高尿酸组(HUA 组)和非高尿酸组(NUA 组), 搜集多项肾功能指标, 比较 2 组差异并研究高尿酸与肾损害的相关性和中医证型的分布。**结果** 2 组间尿 β_2 -MG、MAU, HUA 组均高于 NUA 组, 差异具有统计学意义($P<0.01$), 而 Cr、BUN、NAG 均在正常范围, 但 HUA 组高于 NUA 组, 其中 Cr 2 组差异有统计学意义($P<0.01$), BUN、NAG 2 组差异无统计学意义($P>0.01$); SUA 与 Cr、MAU、尿 β_2 -MG 均成正相关, 其相关系数 r 分别为 0.468、0.471、0.286; 且具有相关统计学意义($P<0.01$); SUA 与 BUN、NAG 并没有显著相关性($P>0.01$)。早期 2 型糖尿病肾病, 本证中气阴两虚证居首位, 其次阴虚燥热, 兼证中湿证居首位。**结论** 对于早期 2 型糖尿病肾病患者, 高尿酸对肾功能有损害, 是肾损害的相关危险因素; 高尿酸血症对中医辨证分型有影响, 相比无高尿酸血症者, 本证以脾肾气虚证、兼证以痰瘀证为多, 为中医临床分型及诊断治疗提供一定依据。

关键词: 高尿酸血症; 2 型糖尿病肾病; 肾功能; 中医证型

中图分类号: R255.4

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2015)06-0075-04

高尿酸血症(Hyperuricemia, HUA)是血尿酸(Serum uric acid, SUA)浓度超过正常范围的一种机体状态, 常与 2 型糖尿病同时存在。随着人们生活水平的提高及生活习惯的改变, 高尿酸血症、2 型糖尿病的患病率呈现逐年增高趋势。血尿酸水平的升高是 T2DM 的早期生化标志以及独立危险因素^[1]。升高的血尿酸水平可能引起新的肾脏疾病, 也可能恶化原有的肾脏疾病^[2]。另外, 尿酸可以与代谢综合征各个组分协同, 加速糖尿病肾病的发生^[3]。而在全世界范围内糖尿病肾病是引发慢性肾脏疾病以及终末期肾病的最常见因素^[4]。根据相关调查, 按照现今 DN 患者增长趋势, 糖尿病肾脏病变将很快会导致近 50% 的病人进入血透室^[5]。目前, 国内外就有关 HUA 与 T2DM 及其大血管并发症的研究较为成熟, 但 HUA 与 T2DM 肾脏病变的研究相对较少^[6]。因此, 有必要对 HUA 与糖尿病肾病关系进行进一步研究。

中医方面, 现有指南已颁布糖尿病肾病的中医辨证分型标准, 亦有较多学者对糖尿病肾病中医证型分布进行研究。根据 1989 年 Mogensen 提出的分

期标准 DN 可分为 5 期, 《中国糖尿病防治指南》将前三期合并, 统称为早期糖尿病肾病期^[7]。本研究旨在探讨无症状高尿酸血症对早期 2 型糖尿病肾病的影响, 及早期 2 型糖尿病肾病中医相关证型分布情况。

1 临床资料

1.1 基本资料

取 2011 年 1 月-2015 年 6 月在浙江中医药大学附属第一医院住院的早期 2 型糖尿病肾病患者 97 例, 平均年龄(52.96 ± 10.75)岁, 其中男性 86 例, 女性 11 例。按照血尿酸水平分为有高尿酸血症的 2 型糖尿病肾病组(HUA 组), 无高尿酸血症的 2 型糖尿病肾病组(NUA 组)。HUA 组 54 例, 男性 48 例, 女性 6 例, 平均年龄(52.87 ± 12.33)岁, 病程(64.11 ± 45.52)月; NUA 组 43 例, 男性 38 例, 女性 5 例, 平均年龄为(53.06 ± 8.62)岁, 病程(71.72 ± 59.48)月。2 组在年龄、病程、性别比例等方面的差异无统计学意义, 具有可比性(详见表 1)。HUA 组(有高尿酸血症的 2 型糖尿病肾病组)、NUA 组(无高尿酸血症的 2 型糖尿病肾病组)HbA1c 平均值均高于正常, 但差

* 基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2013ZZ005); 浙江省中西医结合重点专科资助项目

收稿日期: 2015-07-11

作者简介: 胡怡淳(1990-), 女, 浙江温州人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 中西医结合临床内分泌。

△通信作者: 倪海祥, E-mail: haixiang@medmail.com.cn

异无统计学意义,如表 1 所示。

表 1 2 组患者一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄/岁	病程/月	HbA1c/%
HUA 组	54	48/6	52.87±12.26	64.11±45.74	8.03±1.99
NUA 组	43	38/5	53.07±8.62	71.72±59.48	8.28±2.40

2 纳入及排除标准

2.1 西医诊断标准

2 型糖尿病诊断标准根据 1999 年 WHO 专家委员会公布的报告:糖尿病症状+任意时间血浆葡萄糖水平 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (200mg/dL);或空腹血浆葡萄糖(FBG)水平 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ (126mg/dL);或 OGTT 试验中,2hPG 血糖水平 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (200mg/dL)。

高尿酸血症诊断标准为:非同日 2 次空腹血尿酸水平男性 $\geq 420\mu\text{mol/L}$,女性 $\geq 360\mu\text{mol/L}$ 。

糖尿病肾病分期标准:根据 Mogensen 分期,结合 24h 尿蛋白排泄率,筛选出 I-III 期即早期糖尿病肾病患者(24h 尿蛋白量 30~300mg)。

2.2 中医诊断标准

根据 2007 年中华中医药学会肾病分会所编《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准》(试行方案)纳入中医学证型,本证分为阴虚燥热、气阴两虚、脾肾气虚、阴阳两虚证,兼证有湿证、瘀证、痰瘀证^[8]。

2.3 排除标准

排除 1 型糖尿病及其他特殊类型糖尿病患者,排除痛风、肿瘤、严重感染、心、脑、肝及胃肠道疾病患者,无近期饮酒史,半年内无降尿酸药物服用史。根据改良简化 MDRD 方程估算肾小球滤过率(eGFR),排除 GFR $<40\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$,即 CKD4 期以上病人。

3 研究方法

于晚餐后空腹 8~10h,记录一般情况(年龄、糖尿病病程、身高、体重、BMI、舌苔、脉象、血压、烟酒

史、家族史等)。同时采集患者静脉血,测定糖化血红蛋白(HbA1c)、血尿酸(SUA)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)、尿 β -2 微球蛋白、尿微量白蛋白、NAG、24h 尿蛋白。其中,血尿酸水平的检测采集非同日的 2 次空腹血,取其平均值;并计算肾小球滤过率(eGFR)。通过分析以上人群各项指标的变化,观察血尿酸、肾功能相关指标在 HUA、NUA 2 组间的差异,并研究糖尿病肾病抽样人群(HUA、NUA 组)的中医证型分布特点。

4 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。数据以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,血尿酸与肾功能指标的关系用 Pearson 相关分析,*r* 为相关系数, $P<0.01$ 为具有相关统计学意义。非正态分布的变量经对数转换使之正态化后再分析,中医证型分布用卡方检验分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

5 结果

2 组间尿 β -2 微球蛋白(尿 β 2-MG)、尿微量白蛋白(MAU),HUA 组均高于 NUA 组,且 2 组差异具有统计学意义。而 Cr、BUN、NAG 均在正常范围,但 HUA 组高于 NUA 组,其中 Cr 2 组差异有统计学意义($P<0.01$),BUN、NAG 2 组差异无统计学意义($P>0.01$);SUA 与 Cr、MAU、尿 β 2-MG 均成正相关,其相关系数 *r* 分别为 0.468、0.471、0.286;且具有相关统计学意义($P<0.01$);SUA 与 BUN、NAG 并没有显著相关性($P>0.01$),如表 2。

中医证型中,本证比较从表 3 可知,气阴两虚总共 49 例(50.52%)、阴虚燥热 23 例(23.71%)、脾肾气虚 20 例(20.62%)、阴阳两虚 5 例(5.15%)。其中 HUA 组以气阴两虚为主(48.15%),其次为脾肾气虚(29.63%),阴虚燥热、阴阳两虚则相对少见;NUA 组也以气阴两虚为主(53.49%),其次为阴虚燥热(32.56%),脾肾气虚、阴阳两虚相对较少。早期 2 型糖尿病肾病患者中医证型分布 2 组之间差异有统计学意义($P<0.05$)。兼证比较上,如表 4 所示,

表 2 2 组患者血尿酸与肾功能相关指标比较

组别	SUA/ $(\mu\text{mmol/L})$	Cr/(mmol/L)	BUN/ $(\mu\text{mmol/L})$	尿 MAU/(mg/L)	尿 β -2-MG/(mg/L)	NAG/(IU/L)
HUA 组	476.1±73.2	77.6±24.1	5.8±1.8	136.5±31.5	1.33±0.30	11.3±8.3
NUA 组	280.9±62.7	64.0±13.5	5.2±1.2	102.2±41.2	1.11±0.21	10.7±6.1
<i>t</i>	13.893	3.321	1.206	4.642	3.872	0.339
<i>P</i>	<0.001	0.001	0.231	<0.001	<0.001	0.736
<i>r</i>		0.468	0.175	0.471	0.286	0.140
<i>p</i>		<0.01	0.086	<0.01	<0.01	0.171

HUA 组人数比例湿证>痰瘀证>瘀证,NUA 组人数比例湿证>瘀证>痰瘀证;2 组之间差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 2 组患者中医本证证型比较 $n(\%)$

组别/证型	阴虚燥热	气阴两虚	脾肾气虚	阴阳两虚
HUA 组	9(16.67)	26(48.15)	16(29.63)	3(5.55)
NUA 组	14(32.56)	23(53.49)	4(9.30)	2(4.65)

表 4 2 组患者中医兼证证型比较 $n(\%)$

组别/证型	湿证	瘀证	痰瘀证
HUA 组	28(51.85)	9(16.67)	17(31.48)
NUA 组	22(48.84)	14(32.56)	7(18.60)

6 讨论

糖尿病肾病的发病率呈逐年上升趋势。近期研究表明,在一个给定的 GFR 水平下,有慢性肾脏病变的糖尿病病人,比起非糖尿病性肾脏病变病人有更高的死亡率^[9]。高尿酸血症是慢性肾脏疾病发生和发展的重要致病因素^[10]。一项针对釜山国立大学附属医院 512 名病例的调查研究显示,尿酸在正常范围最高值组(Q4)的病人,比其他较低值组的病人有更高进展为 CKD3 期以上的几率,从而认为高血尿酸或许能够预测 2 型糖尿病肾功能正常或轻度下降[估测[eGFR]≥60 mL/(min·1.73 m²)]的病人肾功能 CKD3 期或以上的发生^[11]。

针对于此,本研究筛选和设置高尿酸血症和非高尿酸血症 2 组糖尿病肾病病人(HUA 组和 NUA 组),2 组病人的年龄、性别、病程以及血糖和糖肾水平均有可比性。一项针对 445 例新诊断糖尿病患者的调查研究显示,新诊断 T2DM 患者中男性发病率较高^[12],这也正符合 2 组患者男性比例高的结果。另外,BEN DOV 等对 2449 名正常基线肾功能的参与者进行为期 24~28 年的随访,证实 SUA 水平能够对肾损害的发病率和所有原因导致的死亡率起独立预测作用^[3]。另有研究发现,尿 mALB、β2-MG、NAG 三项联合检测能更灵敏地发现糖尿病肾病的早期损害^[13]。本研究采用 Cr、BUN、尿 MAU、β2-MG、NAG 等指标来检测 2 组的肾损害水平,结果显示 HUA 组 Cr、BUN、尿 MAU、β2-MG 指标高于 NUA 组,表明血尿酸与早期 DN 肾损害的指标存在相关性,且高尿酸血症可加重早期 2 型糖尿病肾病患者的肾损伤,血尿酸升高可能会提高早期 2 型糖尿病肾病 CKD 进展的危险性。

祖国医学中并无“糖尿病肾病”的称呼,但根据中医文献记载,消渴病日久会出现的“水肿”“尿浊”“肾消”“虚劳”“关格”等症状与糖尿病肾病的临床症状有许多相似处。根据现有的 DN 证型分布研究,康路等认为糖尿病肾病早期以气阴两虚为主^[14],曲晓璐等认为早、中期糖尿病肾病出现率高的本证为气阴两虚证^[15]。亦有学者认为,早期糖尿病肾病患者以阴虚燥热证(62.7%)及气阴两虚证(30.5%)为主,多兼有湿证(78.0%)^[16]。对于高尿酸血症的证型研究,有学者认为相关患者多为气虚痰湿质^[17]。另有研究认为,脾肾亏虚、痰瘀内阻是 HUA 的发病机理^[18]。本试验研究发现,2 组患者中,气阴两虚证皆居首位。HUA 组本证气阴两虚>脾肾气虚>阴虚燥热>阴阳两虚;并且 HUA 组较之 NUA 组,脾肾气虚人数比例较大。NUA 组本证气阴两虚>阴虚燥热>脾肾气虚>阴阳两虚;并且 NUA 组阴虚燥热证人数比例大于 HUA 组。2 组本证证型分布差异有统计学意义。在兼证比较上,两组皆以湿证人数为多。HUA 组兼证湿证>痰瘀证>瘀证;且 HUA 组痰瘀证比例多于 NUA 组。NUA 组兼证湿证>瘀证>痰瘀证,且瘀证比例多于 HUA 组。2 组兼证人数比例差异有统计医学意义($P<0.05$)。由此得知,气阴两虚证可能是早期糖尿病肾病患者的主要证型;而脾肾气虚证及阴虚燥热证也居重要位置。此外,高尿酸血症对早期 2 型糖尿病肾病患者的中医辨证分型有影响,相比无高尿酸血症的 2 型糖尿病肾病病人,本证以脾肾气虚证、兼证以痰瘀证为多。

7 小结

高尿酸可能会导致早期糖尿病肾病患者肾功能进一步损害。有高尿酸血症的早期 2 型糖尿病患者较无高尿酸血症的相关患者可能会有更严重的肾功能损伤。早期糖尿病肾病中医分型,本证比较气阴两虚证患者比例居首位,阴虚燥热证其次,脾肾气虚证及阴阳两虚证相对较少。高尿酸血症对早期 2 型糖尿病肾病患者的中医辨证分型有影响,相比无高尿酸血症的 2 型糖尿病肾病病人,本证以脾肾气虚证、兼证以痰瘀证为多,这能为高尿酸血症的早期 2 型糖尿病肾病患者中医临床分型及诊断治疗提供一定依据。

参考文献:

[1] Nakanishi N,Okamoto M,Yoshida H,et al. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office

- workers[J]. Eur J Epidemiol, 2003, 18(6):523-530.
- [2] Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk[J]. N Engl J Med, 2008, 359(17):1811-1821.
- [3] Ben-Dov IZ, Kark JD. Serum uric acid is a GFR-independent long-term predictor of acute and chronic renal insufficiency; the Jerusalem Lipid Research Clinic cohort study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(8):2558-2566.
- [4] Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(1 Suppl 1):A7, e1-420.
- [5] Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report [J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(1 Suppl 1):A7, e1-476.
- [6] 周慧超, 张磊, 刘传梅, 等. 2 型糖尿病高尿酸与糖尿病肾病的相关性研究 [J]. 中国医药科学, 2012, 2(4):21-22, 31.
- [7] 高云霞, 张宁. 对 2 型糖尿病肾病分期标准的评价[J]. 中国社区医师(医学专业), 2010, 12(4):8-9.
- [8] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7):7-8.
- [9] Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(2):302-308.
- [10] Jalal DI, Chonchol M, Chen W, et al. Uric acid as a target of therapy in CKD [J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(1):134-146.
- [11] Kim WJ, Kim SS, Bae MJ, et al. High-normal serum uric acid predicts the development of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus and preserved kidney function [J]. J Diabetes Complications, 2014, 28(2):130-134.
- [12] 余瑞芬, 李冬梅. 新诊断 2 型糖尿病患者临床特征与性别关系的研究 [J]. 内蒙古医学杂志, 2014, 46(5):544-545.
- [13] 杨晓英. 尿微量白蛋白、 β_2 -微球蛋白、N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶联合检测对糖尿病肾病的早期诊断价值 [J]. 现代预防医学, 2010, 37(21):4125-4126.
- [14] 康路, 马济佩. 名老中医对糖尿病肾病证型认识的文献分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011(10):113-115.
- [15] 曲晓璐, 陈大舜, 姚欣艳, 等. 1718 例 2 型糖尿病患者糖尿病肾病发病率及其中医证型分布特点[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003(12):713-715.
- [16] 曾洁, 浦莉俊, 郑敏. 糖尿病肾病中医证型与 C 肽、尿微量白蛋白、 β_2 -微球蛋白的关系研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2013(12):2412-2415.
- [17] 潘启焕, 张周, 覃佰强. 高尿酸血症 123 例的中医体质辨证及疗效分析[J]. 中国医药科学, 2011(8):125.
- [18] 孙维峰, 张嫻嫻. 从痰瘀论治痛风及高尿酸血症体会[J]. 中国中西医结合杂志, 2011(4):463-464.

(编辑:徐建平)

The Impact of Asymptomatic Hyperuricemia on Renal Function of Early Type 2 Diabetic Nephropathy and the Correlation with the Traditional Chinese Syndrome Distribution

HU Yichun¹, NI Haixiang²

(1. The First Clinical Medical college, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. Zhejiang Traditional Chinese Medicine Hospital, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: **Objective** To explore the impact of asymptomatic hyperuricemia on renal function of early type 2 diabetic nephropathy and the regularity of traditional Chinese syndrome distribution. **Methods** 97 cases of early type 2 diabetic nephropathic patients were evaluated and divided into two groups: Hyperuricemia (HUA) group and normal (NUA) group, depending on the level of serum uric acid (SUA). Urine β_2 -Microglobulin (β_2 -MG), Microalbuminuria (MAU), Serum creatinine (Cr), Blood urea nitrogen (BUN), Urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) were assessed to study the differences between the two groups. **Results** β_2 -MG and MAU of HUA group are higher than NUA group ($P < 0.01$); Cr, BUN and NAG of HUA group are higher than NUA group within the normal range, but only the difference of Cr is statistically significant ($P < 0.01$). SUA correlates positively with Cr ($r = 0.468$), MAU ($r = 0.471$), urine β_2 -MG ($r = 0.286$) and the correlation indexes (r) have statistical significance ($P < 0.01$). However, there is no significant correlation between SUA and BUN, NAG. In terms of Traditional Chinese Medicine, the percentage of Qi and Yin deficiency syndrome (50.52%) is largest among primary syndromes, and the dampness syndrome leads in the accompanied syndromes. Besides, the differences of traditional Chinese syndrome distribution between two groups are statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Hyperuricemia damages the renal function of early type 2 diabetic nephropathic patients and it is a relatively risk factor of renal function impairment. Hyperuricemia impacts the traditional Chinese syndrome distribution. Compared with NUA group, the percentage of deficiency of spleen and kidney syndrome of primary syndrome and phlegm-stasis syndrome of accompanied syndrome are higher, which can provide clues to the traditional Chinese medical diagnosis and treatment of diabetic nephropathy.

KEY WORDS: hyperuricemia; type 2 diabetic nephropathy; renal function; traditional Chinese syndrome