

糖尿病肾脏疾病患者总胆红素、血尿酸 与动脉粥样硬化相关性分析

马忠超, 于亚民, 臧雯雯, 杨瑞衡, 洪虹

(聊城市人民医院肾内科, 山东 聊城 252000)

摘要:目的 探讨糖尿病肾脏疾病(DKD)患者总胆红素、血尿酸与颈动脉粥样硬化(AS)的关系。方法 选取2019年2月-2022年5月聊城市人民医院肾内科收治的90例DKD患者为研究对象,按照慢性肾脏病(CKD)分期分为CKD1~2期、CKD3~4期、CKD5期组,各30例,另选同期健康成年人20名为对照组。记录临床及生化指标,彩超检测颈动脉内膜-中层厚度(CCA-IMT)及粥样硬化斑块(CP)情况,比较各组临床生化及超声指标,分析DKD患者临床生化指标与AS的相关性。结果 各组空腹血糖(FBG)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、总胆红素(TBIL)、血尿酸(SUA)、收缩压(SBP)、甘油三酯(TG)、IMT、CP比较,差异有统计学意义($P<0.05$);单因素相关性分析显示,TBIL与肾小球滤过率(eGFR)呈正相关,与SBP、舒张压(SBP)、BUN、Cr、SUA、IMT呈负相关,SUA与SBP、DBP、BUN、Cr、IMT呈正相关,与TBIL、eGFR呈负相关;多因素线性回归分析显示,TBIL、SUA、总胆固醇(TC)、SBP、eGFR是DKD患者发生AS的危险因素。结论 低胆红素血症和高尿酸血症是糖尿病肾脏疾病患者动脉粥样硬化的独立危险因素,这些因素参与了动脉粥样硬化的进展。

关键词:糖尿病肾脏疾病;动脉粥样硬化;高尿酸血症;低胆红素血症

中图分类号:R692.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.12.022

文章编号:1006-1959(2023)12-0116-04

Correlation Analysis of Total Bilirubin, Serum Uric Acid and Atherosclerosis in Patients with Diabetic Kidney Disease

MA Zhong-chao, YU Ya-min, ZANG Wen-wen, YANG Rui-heng, HONG Hong

(Department of Nephrology, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between total bilirubin, serum uric acid and carotid atherosclerosis in patients with diabetic kidney disease (DKD). **Methods** A total of 90 patients with DKD admitted to the Department of Nephrology, Liaocheng People's Hospital from February 2019 to May 2022 were selected as the research objects. According to the stage of chronic kidney disease (CKD), they were divided into CKD1-2 group, CKD3-4 group and CKD5 group, with 30 patients in each group. The clinical and biochemical indexes were recorded, and the carotid intima-media thickness (CCA-IMT) and atherosclerotic plaque (CP) were detected by color Doppler ultrasound. The clinical biochemical and ultrasonic indexes of each group were compared, and the correlation between clinical biochemical indexes and atherosclerosis (AS) in DKD patients was analyzed. **Results** There were significant differences in fasting blood glucose (FBG), urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), total bilirubin (TBIL), serum uric acid (SUA), systolic blood pressure (SBP), triglyceride (TG), IMT and CP among the groups ($P<0.05$). Univariate correlation analysis showed that TBIL was positively correlated with glomerular filtration rate (eGFR), and negatively correlated with SBP, diastolic blood pressure (DBP), BUN, Cr, SUA and IMT; SUA was positively correlated with SBP, DBP, BUN, Cr and IMT, and negatively correlated with TBIL and eGFR. Multivariate linear regression analysis showed that TBIL, SUA, total cholesterol (TC), SBP and eGFR were risk factors for AS in DKD patients. **Conclusion** Hypobilirubinemia and hyperuricemia are independent risk factors for atherosclerosis in patients with diabetic kidney disease, and these factors are involved in the progression of atherosclerosis.

Key words: Diabetic kidney disease; Atherosclerosis; Hyperuricemia; Hypobilirubinemia

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)已成为慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)第二位病因,而动脉粥样硬化性心血管疾病

(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是CKD患者主要并发症及死亡原因。目前,超声检测颈动脉内膜-中层厚度(intima-media thickness, IMT)、颈动脉斑块(carotid plaques, CP)已成为评价颈动脉粥样硬化(AS)的便捷方法。CKD患者AS传统和非传统危险因素已广泛报道,但DKD患者胆红素、尿酸水平与发生AS的报道较少。胆红素是黄疸标志物,被认为是无用的代谢废物,近年来发现其有抗炎、抗氧化作用。尿酸是人类嘌呤代谢的终产物,

作者简介:马忠超(1980.11-),男,山东聊城人,硕士,副主任医师,主要从事慢性肾脏病研究

通讯作者:臧雯雯(1986.3-),女,山东聊城人,硕士,副主任医师,主要从事肾脏病研究

曾认为是有害物质,然而尿酸通过氧化-抗氧化机制在AS中发挥着复杂作用,具体机制尚未阐明。基于此,本研究拟探讨DKD患者总胆红素、血尿酸与AS的关系,以期改善DKD患者AS的预后提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2019年2月-2022年5月聊城市人民医院收治的DKD患者90例为研究对象。纳入标准:2型糖尿病合并肾病,肾脏病理确诊为糖尿病肾病,既往无AS证据。排除标准:恶性肿瘤、透析、颈动脉手术史及其它活动性疾病。另选取同期健康对照者20名。DKD患者分为CKD1~2期、CKD3~4期、CKD5期组,各30例。本研究经医院伦理委员会审核批准,所有参与者均知情同意且已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 颈动脉超声检测 采用GE和7.5 MHz线阵探头,受试者仰卧,从颈根部向上逐步连续观察颈总动脉及分叉处的横轴和纵轴实时二维B超图像,取舒张末期测量管腔内膜界面的前缘到中层外膜界面前缘的垂直距离作为IMT,左右两侧6个点平均值作为结果。CP判断标准:为纵轴和横轴图像见同一部位突向管腔的局灶性动脉壁增厚,厚度超过相邻区IMT至少50%^[1]。

1.2.2 一般资料、临床生化指标检测 记录临床指标,eGFR的计算采用适合中国人群的改良MDRD公式。所有患者禁食12h后于清晨空腹采肘静脉血,送检验科检测尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、空腹血糖

(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、总胆红素(TBIL)、血尿酸(SUA)。

1.2.3 观察指标 比较各组临床生化超声指标水平差异,单因素分析TBIL、SUA与临床生化及超声指标的相关性,多因素线性回归分析DKD颈动脉AS的独立危险因素。

1.3 统计学方法 采用SPSS 21.0软件统计数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用单因素方差分析;计数资料用[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验;变量间的相互关系采用单因素Pearson相关分析;采用多元线性回归分析危险因素, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床生化及超声指标比较 各组FBG、BUN、Cr、TBIL、SUA、收缩压(SBP)、TG、IMT、CP比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);各组年龄、性别、舒张压(DBP)、TC比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 DKD患者TBIL、SUA与各指标的相关性 TBIL与eGFR呈正相关,与SBP、SBP、BUN、Cr、SUA、IMT呈负相关;SUA与SBP、DBP、BUN、Cr、IMT呈正相关,与TBIL、eGFR呈负相关;TBIL、SUA均与年龄、性别、FBG、TC、TG无关,见表2。

2.3 DKD患者AS的危险因素多元线性回归分析以IMT为因变量,以年龄、TBIL、SUA、FBG、TC、TG、SBP、DBP、BUN、Cr、eGFR、性别为自变量,进行多元线性回归分析,经校正以上因素后,AS与TBIL、SUA、TC、SBP、eGFR密切相关,见表3。

表1 各组临床生化及超声指标比较($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

指标	对照组($n=20$)	CKD1~2期组($n=30$)	CKD3~4期组($n=30$)	CKD5期组($n=30$)	统计值	P
年龄(岁)	61.00 \pm 4.60	61.10 \pm 5.55	62.60 \pm 4.51	63.00 \pm 6.17	$F=0.665$	0.576
男性	11(55.00)	14(46.67)	15(50.00)	17(56.67)	$\chi^2=0.722$	0.868
SBP(mmHg)	122.31 \pm 8.57	132.25 \pm 15.68	145.15 \pm 12.99	152.60 \pm 9.18	$F=19.893$	0.000
DBP(mmHg)	74.38 \pm 6.99	75.70 \pm 8.97	78.50 \pm 8.44	81.15 \pm 6.93	$F=2.485$	0.068
FBG(mmol/L)	4.41 \pm 0.52	9.88 \pm 4.32	9.39 \pm 3.17	8.05 \pm 3.14	$F=8.506$	0.000
BUN(mmol/L)	4.81 \pm 1.04	6.33 \pm 1.44	14.15 \pm 5.62	29.14 \pm 10.65	$F=56.105$	0.000
Cr(μ mol/L)	50.77 \pm 11.20	68.60 \pm 13.65	165.80 \pm 63.04	526.52 \pm 175.01	$F=96.099$	0.000
TBIL(μ mol/L)	11.72 \pm 1.13	8.93 \pm 2.76	5.64 \pm 1.90	3.57 \pm 0.83	$F=60.575$	0.000
SUA(μ mol/L)	259.85 \pm 38.18	396.65 \pm 89.64	508.15 \pm 117.51	533.65 \pm 130.97	$F=22.070$	0.000
TC(mmol/L)	4.32 \pm 0.47	4.92 \pm 1.12	5.09 \pm 1.40	5.09 \pm 1.47	$F=1.295$	0.283
TG(mmol/L)	1.07 \pm 0.23	2.16 \pm 0.89	1.94 \pm 0.90	1.73 \pm 0.92	$F=4.843$	0.004
IMT(mm)	0.75 \pm 0.07	0.85 \pm 0.11	0.89 \pm 0.13	0.93 \pm 0.06	$F=10.104$	0.000
CP	4(15.00)	24(80.00)	25(83.33)	27(90.00)	$\chi^2=35.047$	0.000

表2 DKD患者TBIL、SUA与各指标的相关性

指标	TBIL		SUA		指标	TBIL		SUA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>		<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	-0.210	0.075	0.054	0.650	SUA	-0.587	0.000	/	/
SBP	-0.667	0.000	0.496	0.000	TC	-0.202	0.086	0.129	0.278
DBP	-0.255	0.030	0.411	0.000	TG	-0.126	0.290	0.186	0.116
FBG	-0.167	0.157	0.164	0.164	eGFR	0.821	0.000	-0.695	0.000
BUN	-0.668	0.000	0.644	0.000	IMT	-0.572	0.000	0.546	0.000
Cr	-0.660	0.000	0.516	0.000	性别	0.056	0.635	-0.085	0.473
TBIL	/	/	-0.587	0.000					

表3 DKD患者AS的危险因素多元线性回归分析

指标	95%CI	VIF	β	<i>t</i>	<i>P</i>
SUA	406.848~473.892	2.694	0.288	2.123	0.038
SBP	135.766~143.412	2.419	0.407	3.163	0.003
eGFR	57.576~87.139	5.401	0.403	2.097	0.040
TBIL	6.239~7.868	4.307	-0.368	-2.140	0.037
TC	4.616~5.196	1.804	-0.243	-2.186	0.033

3 讨论

DKD患者由于代谢异常,如高血糖、高血脂、胰岛素抵抗、糖基化终末产物、更高的氧化应激水平,更易发生ASCVD^[2]。本研究显示,随着肾功能下降,DKD患者CCA-IMT、CP升高,CP在CKD1~2期、CKD3~4期、CKD5期分别为80.00%、83.33%和90.00%,提示DKD患者存在AS。本研究发现,TC、SBP、eGFR是DKD患者AS的独立危险因素,脂代谢紊乱可引起内皮功能障碍、浸润血管壁等促使AS形成^[3]。高血压可引起血管内膜损伤和功能障碍等导致AS。肾衰竭时由于钠水代谢废物潴留、钙磷代谢紊乱、甲旁亢等造成AS。

胆红素是血红素分解代谢终产物,血红素在血红素加氧酶(HO)作用下释放出胆绿素、游离亚铁和一氧化碳,胆绿素经胆绿素还原酶催化还原生成胆红素。HO是胆红素的催化酶,是血红素降解过程中的限速酶,HO有3种异构体,即HO-1、HO-2和HO-3,其中HO-1为诱导型,可被氧化低密度脂蛋白、炎症、缺血缺氧等诱导后在AS处内皮细胞、平滑肌细胞中大量表达,HO-1可减弱补体介导的炎症反应,保护血管内皮免受补体介导的损伤,抗氧化,舒张血管^[4]。胆红素是一种天然的内源性抗炎和抗氧化剂,可减弱补体及炎性因子活性,抑制脂质氧化^[5]。本研究发现,随着肾功能逐渐下降,胆红素水平亦逐渐降低,胆红素与eGFR呈正相关,与颈动脉

IMT、血尿酸呈负相关;多因素线性回归纠正年龄、FBG、TG、DBP、BUN、Cr等因素后,提示总胆红素与颈动脉IMT呈独立负相关,说明低胆红素血症是AS的独立危险因素,目前国内外文献均证实低胆红素血症与AS(冠状动脉、脑动脉、颈动脉等)及其严重程度密切相关^[6,7]。胆红素作为AS的保护因素,其升高可降低AS进展风险^[8],主要机制包括抗氧化和抗炎、抑制平滑肌细胞增殖、改善内皮细胞功能等^[9]。因此提高HO-1活性及胆红素浓度作为抗氧化抗AS的药物有重要的临床前景,目前实验发现HO-1基因转染、他汀类药物增强HO-1mRNA表达及分子工程合成胆红素,均可抵抗血管氧化、炎症损伤和抑制AS形成^[10,11]。

本研究显示,SUA随着肾功能逐渐下降而逐渐升高,SUA与TBIL、eGFR呈负相关,与颈动脉IMT呈正相关,多因素线性回归纠正其它危险因素后提示SUA与IMT呈独立正相关,说明高尿酸血症是ASCVD的独立危险因素,且呈剂量依赖性,SUA每增加1mg/dl,心血管疾病死亡的总风险就增加15%^[12]。SUA在机体内同时具有氧化-抗氧化作用,但在AS等心血管疾病中SUA更易表现促氧化属性。SUA对细胞外和细胞内的自由基清除产生相反的作用,循环SUA是人体主要的亲水性抗氧化剂,它清除亲水环境中的碳中心自由基和过氧自由基,如过氧亚硝酸根(ONOO⁻),循环SUA在血浆中清除自由基的能力约占所有自由基的70%。例如:SUA保护红细胞膜免受过氧化氢正丁酯引起的脂质过氧化和溶解;SUA与ONOO⁻反应生成硝酸化/亚硝基衍生物,从而释放一氧化氮(NO)并诱导血管舒张;SUA也可作为细胞外液中铁的螯合剂。但在疏水条件下,SUA失去清除自由基的能力成为强氧化剂,可加速低密度脂蛋白的脂质过氧化反应。此外,当

SUA通过特异性有机阴离子转运体如尿酸转运蛋白1(URAT1)进入内皮细胞、血管平滑肌细胞时,通过刺激还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶及促炎性因子(如CRP,白介素-1、6、10、18,内皮素-1和肿瘤坏死因子- α)等多种机制,诱导细胞内和线粒体氧化应激,引起炎症反应。另外,SUA可阻断胰岛素和血管内皮生长因子(VEGF)介导的内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活化和NO释放^[13,14],尿酸盐结晶直接损伤血管内膜,干扰非对称二甲基精氨酸/二甲基精氨酸二甲胺水解酶2(ADMA/DDAH2)轴的平衡导致内皮功能障碍^[15],激活肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)等促AS^[16];因为黄嘌呤氧化还原酶(XOR)是SUA和活性氧产生的关键酶,因此研发XOR抑制剂^[17]、尿酸酶假基因再激活^[18]、类尿酸酶活性的纳米酶^[19]、选择性尿酸重吸收抑制剂^[20]可为高尿酸相关疾病治疗提供有效靶点。

综上所述,低胆红素血症和高尿酸血症是AS的独立危险因素,临床上寻找新型治疗方法可能为治疗AS提供新的治疗途径。

参考文献:

- [1] Brunelli N, Altamura C, Costa CM, et al. Carotid Artery Plaque Progression: Proposal of a New Predictive Score and Role of Carotid Intima-Media Thickness [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(2): 758.
- [2] Ren H, Zhao L, Zou Y, et al. Association between atherosclerotic cardiovascular diseases risk and renal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 477-487.
- [3] 于丽娜, 耿巍, 房伟, 等. 高脂饮食联合内膜损伤对动脉粥样硬化的作用及对炎症因子的影响 [J]. *医学信息*, 2022, 35(2): 79-82.
- [4] Tanındı A, Erkan AF, Alhan A, et al. Arterial stiffness and central arterial wave reflection are associated with serum uric acid, total bilirubin, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease [J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(5): 396-403.
- [5] Wen G, Yao L, Hao Y, et al. Bilirubin ameliorates murine atherosclerosis through inhibiting cholesterol synthesis and re-shaping the immune system [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 1.
- [6] Lapenna D, Ciofani G, Pierdomenico SD, et al. Association of serum bilirubin with oxidant damage of human atherosclerotic plaques and the severity of atherosclerosis [J]. *Clin Exp Med*, 2018, 18(1): 119-124.
- [7] Tao X, Wu J, Wang A, et al. Lower Serum Indirect Bilirubin Levels are Inversely Related to Carotid Intima-Media Thickness Progression [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2019, 16(2): 148-155.
- [8] 秦璐, 谷永胜, 李琳, 等. 健康体检人群血清胆红素水平对颈动脉粥样硬化进展影响的队列研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(13): 1576-1581.
- [9] Lee I, Lee HH, Cho Y, et al. Association Between Serum Bilirubin and the Progression of Carotid Atherosclerosis in Type 2 Diabetes [J]. *J Lipid Atheroscler*, 2020, 9(1): 195-204.
- [10] Durante W. Targeting Heme Oxygenase-1 in the Arterial Response to Injury and Disease [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(9): 829.
- [11] Wu G, Zhang J, Zhao Q, et al. Molecularly Engineered Macrophage-Derived Exosomes with Inflammation Tropism and Intrinsic Heme Biosynthesis for Atherosclerosis Treatment [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(10): 4068-4074.
- [12] Borghi C, Desideri G. Urate-lowering drugs and prevention of cardiovascular disease: The emerging role of xanthine oxidase inhibition [J]. *Hypertension*, 2016, 67(3): 496-498.
- [13] Chen C, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 2501-2512.
- [14] Sun N, Zhang Y, Tian JL, et al. Relationship between uric acid and arterial stiffness in the elderly with metabolic syndrome components [J]. *Chin Med J*, 2013, 126(16): 3097-3102.
- [15] Lee TS, Lu TM, Chen CH, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and accelerates atherosclerosis by disturbing the asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminotransferase 2 pathway [J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102108.
- [16] Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, et al. Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3188.
- [17] Polito L, Bortolotti M, Battelli MG, et al. Xanthine oxidoreductase: A leading actor in cardiovascular disease drama [J]. *Redox Biol*, 2021, 48: 102195.
- [18] De Lima Balico L, Gaucher EA. CRISPR-Cas9-mediated reactivation of the uricase pseudogene in human cells prevents acute hyperuricemia [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 25: 578-584.
- [19] Lin A, Sun Z, Xu X, et al. Self-Cascade Uricase/Catalase Mimics Alleviate Acute Gout [J]. *Nano Lett*, 2022, 22(1): 508-516.
- [20] Takahashi T, Beppu T, Hidaka Y, et al. Comparative study of a novel selective urate reabsorption inhibitor "dotinurad" among patient groups with different stages of renal dysfunction [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25(12): 1336-1345.

收稿日期: 2022-07-10; 修回日期: 2022-09-18

编辑/成森