

高血压与糖尿病患者尿铜蓝蛋白排泄率的变化比较

高芳[△], 魏洁, 陈仁涉, 鲍利民, 吴伟, 高欣, 王葛英

(卫生部北京医院老年医学研究所, 北京市 100730)

[关键词] 临床诊断学; 高血压与糖尿病患者尿铜蓝蛋白排泄率变化的临床意义; 酶联免疫吸附测定; 尿铜蓝蛋白; 尿白蛋白; 血管内膜损伤

[摘要] 了解血管损伤性疾病高血压、糖尿病患者尿铜蓝蛋白与尿白蛋白排泄率的变化并进行比较, 评价其临床意义。用酶联免疫吸附测定法检测尿中铜蓝蛋白及尿白蛋白水平。结果 107 例正常人尿铜蓝蛋白排泄率为 52.98 ± 32.89 ng/min, 尿白蛋白排泄率为 7.13 ± 2.29 μ g/min; 45 例高血压患者尿铜蓝蛋白排泄率为 94.01 ± 69.50 ng/min, 尿白蛋白排泄率为 10.42 ± 8.19 μ g/min; 112 例糖尿病患者尿铜蓝蛋白排泄率为 131.92 ± 103.64 ng/min, 尿白蛋白排泄率为 18.69 ± 27.30 μ g/min。对以上资料分别与正常对照组进行比较, 统计分析结果表明, 尿铜蓝蛋白排泄率在各组间差异非常显著 ($P < 0.05$)。糖尿病患者尿铜蓝蛋白排泄率比高血压患者尿铜蓝蛋白排泄率更高。高血压、糖尿病常伴有肾小球血管内膜损伤, 因肾小管基底膜电荷改变, 网孔变大, 使带电荷铜蓝蛋白经该处大量逸出。提示尿铜蓝蛋白排泄率对高血压、糖尿病病情监测有重要的临床意义。

[中图分类号] R446

[文献标识码] A

Comparison the Changes of Ceruloplasmin Excretion Rate between Hypertension and Diabetes Patients

GAO Fang-Kun, WEI Jie, CHEN Ren-She, BAO Li-Min, WU Wei, GAO Xin, and WANG Ge-Ying

(Institute of Geriatrics Beijing Hospital, Ministry of Health, Beijing 100730, China)

[KEY WORDS] Urinary Ceruloplasmin; Urinary Albumin; Vascular Intimal Injury; Hypertension; Diabetes

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the changes of urinary ceruloplasmin excretion rate (CER) in the diseases with damage of blood vessels such as hypertension and diabetes. **To compare** the changes of urinary CER and albuminuria excretion rate (AER) and to evaluate the significance of them in clinical medicine. **Methods** The CER and AER levels were determined by the method of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay respectively. **Results** In control group the CER mean value was 52.98 ± 32.89 ng/min, and AER was 7.13 ± 2.29 μ g/min. In hypertension group CER mean value was 94.01 ± 69.50 ng/min, and AER was 10.42 ± 8.19 μ g/min. In diabetes groups CER mean value was 131.92 ± 103.64 ng/min, and AER was 18.69 ± 27.30 μ g/min. There were significant differences in both AER and CER, comparing control group with the hypertension and diabetes respectively ($P < 0.05$). The CER and AER levels were highest in diabetes group. **Conclusions** The urinary CER of patients with diabetes and hypertension were higher than that in the control group. ④Compared CER of patients in different groups, the CER in diabetes group was highest of all with hypertension group followed. There were significant differences in CER and AER between groups of diabetes and hypertension. ④CER increased with the progression of AER in parallel.

铜蓝蛋白是一种急性反应期蛋白, 其血清水平的变化反应出血管损伤情况^[1,2], 过去多用以检测 Wilson 病、铜代谢障碍疾病、肿瘤等疾患。近几年有报告表明尿中出现铜蓝蛋白增高与肾小球血管损伤有关^[3,4]。高血压是否也会发生尿铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, CP) 增高的变化, 高血压与糖尿病的尿铜蓝蛋白排泄率 (ceruloplasmin excretion rate, CER) 有何异

同目前未见报告, 为此本实验围绕这些问题进行初步研究。

1 材料与方法

1.1 观察对象

经本院门诊体检, 经 X 光、B 超、心电图检查及实验室血清学检测筛选出 107 例正常人, 年龄为 17~78 岁, 男 59 例, 女 48 例, 平均年龄 52.8 ± 18.7 岁。④按 WHO 诊断标准经本院确诊的高血压患者 45 例, 男 26 例, 女 19 例, 年龄为 50~81 岁, 平均年龄 62.6 ± 6.8 岁。④按 WHO1985 年标准, 经本院内分泌科诊断糖尿病患者 112 例, 男 66 例, 女 46 例, 年龄为 21~77 岁, 平均年龄 55.6 ± 10.9 岁。

[收稿日期] 2002-12-12 [修回日期] 2003-04-11

[作者简介] 高芳[△], 女, 1945 年出生, 辽宁人, 硕士研究生导师, 现为卫生部北京医院、卫生部老年医学研究所研究员, 从事老年医学免疫学研究。陈仁涉, 男, 1938 年出生, 广东人, 硕士研究生导师, 现为卫生部北京医院、卫生部老年医学研究所研究员, 从事细胞外介质与衰老和免疫与衰老研究, 以及实验诊断的方法学研究。高欣, 女, 1971 年出生, 河南省确山县人, 硕士研究生, 卫生部北京医院、卫生部老年医学研究所助理研究员, 从事老年医学免疫学研究。

1.2 尿样收集

收集受试者 24 h 尿和晨尿各 3 mL, 收集后放置 4℃待测。

1.3 测定方法及材料

采用酶联免疫吸附法检测尿铜蓝蛋白排泄率。人铜蓝蛋白纯品为 Sigma 公司产品; 兔抗人铜蓝蛋白抗体和酶标铜蓝蛋白抗体是卫生部老年医学研究所制备; 标准品定值参见有关资料^[5]的方法制备。包被液为含有 0.2% 戊二醛的 PBS 缓冲液; 洗板机为英国 Denley 公司产品; 酶标仪是芬兰 Labsystems Doragon 公司产品(型号 Wellscan MK3); 微量反应板为北京朝阳福利塑料板厂产品; 底物邻苯二胺为北京化工厂产品。

1.4 实验步骤

用含有 0.2% 戊二醛的包被液稀释抗体浓度为 2 mg/L 包被微孔反应板, 然后于 37℃温育 1 h, 取出放置 4℃冰箱过夜。次日取出, 洗板后每孔加入稀释后样品 100 μL, 于 37℃温育 1 h, 取出洗板 3 次, 加入浓度为 2 mg/L 辣根过氧化物酶标记的铜蓝蛋白抗体, 于 37℃温育 1 h, 取出洗板 3 次, 加入邻苯二胺显色 10 min, 加入 4 mol/L 硫酸终止反应, 测定每孔吸光度值。记录结果并进行统计学处理分析。

1.5 统计学方法

所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用配对 *t* 检验进行统计学处理。

2 结果

2.1 尿铜蓝蛋白排泄率

经酶联免疫吸附法测定尿铜蓝蛋白排泄率, 对糖尿病组、高血压组及对照组的 CER 进行统计学处理分析(表 1, Table 1)。结果表明高血压、糖尿病患者尿中铜蓝蛋白排泄率比正常人明显增高, 高血压组、糖尿病组尿 CER 分别与正常组 CER 进行比较, 均有显著性差异。且糖尿病组与高血压组 CER 进行比较, 两组间的差异非常显著。糖尿病组的 CER 明显高于高血压组, 为高血压组的 1.4 倍。

2.2 尿微量白蛋白排泄率

经酶联免疫吸附法测定尿微量白蛋白排泄率(albuminuria excretion rate, AER), 对糖尿病组、高血压组及对照组的 AER 进行统计学处理分析, 结果见表 2(Table 2)。由表 2 可见, 各组间比较, 尿微量白蛋白排泄率有明显差异, 糖尿病组和高血压组 AER 分别高于正常组。患病组间比较, 显示糖尿病组

AER 明显高于高血压组, 为高血压组的 1.8 倍。

表 1. 糖尿病和高血压患者与正常人尿铜蓝蛋白排泄率比较
Table 1. Compare of CER in the patients with diabetes, hypertension diseases and control group

分 组	<i>n</i>	尿铜蓝蛋白排泄率 $\bar{x} \pm s, \text{ng/min}$	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	107	52.98 ± 32.89	8.06 ^a	0.0001
糖尿病组	112	131.92 ± 103.64	2.26 ^b	0.02
高血压组	45	94.01 ± 69.50	3.96 ^c	0.0003

a: 糖尿病组与对照组比较; b: 糖尿病组与高血压组比较; c: 高血压组与对照组比较。

表 2. 糖尿病和高血压患者与正常人尿微量白蛋白排泄率比较
Table 2. Compare of AER in the patients with diabetes, hypertension diseases and control group

分 组	<i>n</i>	尿微量白蛋白排泄率 $\bar{x} \pm s, \text{ng/min}$	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	107	7.13 ± 2.29	4.48 ^a	0.0001
糖尿病组	112	18.69 ± 27.30	1.99 ^b	0.04
高血压组	45	10.42 ± 8.19	2.69 ^c	0.0099

a: 糖尿病组与对照组比较; b: 糖尿病组与高血压组比较; c: 高血压组与对照组比较。

2.3 尿铜蓝蛋白排泄率与微量白蛋白排泄率的相关性

从表 1(Table 1) 与表 2(Table 2) 所示结果表明, 尿铜蓝蛋白排泄率与微量白蛋白排泄率有较好的平行关系($r = 0.88$)。糖尿病组、高血压组的 AER 与 CER 水平均高于正常组, 而且糖尿病组比高血压组更高。将所得结果用统计软件作出各组 CER、AER 分布图(图 1, Figure 1; 图 2, Figure 2)

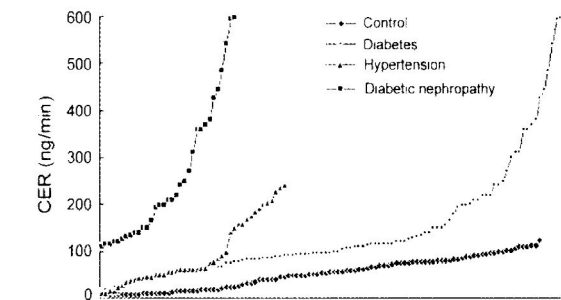


图 1. 糖尿病、糖尿病肾病、高血压患者与正常人尿铜蓝蛋白排泄率比较
Figure 1. Compare of CER in urine of patients with diabetes, diabetic nephropathy, hypertension diseases and control group

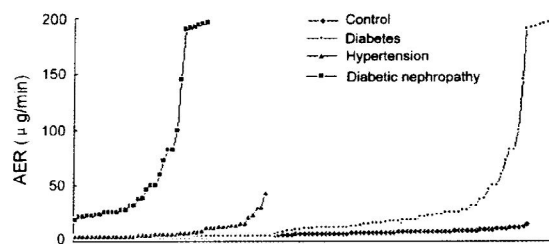


图 2. 糖尿病、糖尿病肾病、高血压患者与正常人尿白蛋白排泄率比较

Figure 2. Compare of AER in urine of patients with diabetes, diabetic nephropathy, hypertension diseases and control group

2.4 糖尿病组并发肾病与未并发肾病 CER 的比较

按 $AER > 20 \mu g/min$ 作为糖尿病肾病为标准, 糖尿病组 112 名患者中并发肾病者有 33 例, 其 CER 水平为 $274.48 \pm 149.98 \text{ ng/min}$; 未并发肾病者有 79 例, CER 水平为 $97.5 \pm 62.89 \text{ ng/min}$; 将所得结果进行统计分析比较, t 值为 8.83, $P < 0.001$, 差异非常显著。表明在糖尿病并发肾病时其微血管损伤较重的时候, CER 增高更明显, 进而说明 CER 与血管损伤性疾病有密切关系。

尿微量白蛋白排泄率被公认为反映血管广泛损伤的重要指标之一, 而 CER 又与 AER 呈明显正相关, 提示 CER 与血管损伤性疾病有着密切关联。本实验结果表明, 在疾病组(高血压组、糖尿病组)和正常组的 CER 与 AER 的变化一致, 即尿 CP 增高时白蛋白也增高, CP 下降时白蛋白也下降。CP 与白蛋白之间有很好的相关性($r = 0.88$)。

在患病组中, 无论是 CER 或 AER, 均为糖尿病组 > 高血压组, 说明了尿铜蓝蛋白的排泄率变化受血糖影响比受血液动力学的影响还要大。结果也表明尿铜蓝蛋白的检测对糖尿病、高血压都是十分重要的指标, 它反映了血管损伤性疾病(高血压、糖尿病)容易伴有肾小球血管基底膜的损伤, 表现出尿中微量白蛋白及铜蓝蛋白的排泄增多。近几年有报告指出, 糖尿病病人尿中 CP 明显增高, 尿中 CP 的变化受到人们关注, 成为监测糖尿病肾病早期改变的辅助指标。进一步的探讨研究将为临床预防诊治血管损伤性疾病提供新的线索。

3 讨论

有资料表明^[6], 糖尿病病人血清中 CP 变化能反

映高血糖毒性程度及血管损伤程度。糖尿病时血清 CP 增高, 而有并发症者血清 CP 比单纯糖尿病者 CP 增高得更多, 糖尿病的控制情况与血清 CP 有明显关系。血管损伤性疾病糖尿病患者尿 CER 明显增高, 而高血压患者中尿 CER 是否有变化, 未见报道。本实验发现除糖尿病外, 高血压病人尿 CER 也有明显增高, 高于正常人近 1 倍, 这个结果一方面说明尿 CER 与血管内膜损伤疾病糖尿病、高血压有密切关系, 同时也表明高血压时存在某种程度的肾小球血管内膜损伤, 特别是肾小球基底膜受到影响。尿中 CP 出现的机制主要为肾小管基底膜的电荷有所改变, 肾小球基底膜网孔变大, 肾小球动脉压增高综合因素所致。进而使带负电荷的 CP 能靠近并结合到基底膜, 通过变大的孔径大量逸出, 成为糖尿病、高血压一种有意义的指示性标记物。

本实验中高血压组和糖尿病组年龄平均在 55 ~ 62 岁, 属于中老年的年龄段。随着衰老, 老年人血管基底膜广泛存在退行性变化, 胶原蛋白交联, 弹性减弱, 蛋白水解酶糖化程度增高, 糖化终末产物蓄积等。这些病理生理性变化可能成为肾功能衰退, 脂质过氧化程度增高, 肾小球基底膜孔径变形, 使尿 CP、白蛋白逸出增多的一个重要原因。

血管损伤性疾病高血压组、糖尿病组尿中 CP 增高显著, 分别为正常组的 1.8、2.5 倍。本实验中尿 CER 情况依次为糖尿病 > 高血压 > 正常组。糖尿病为并发周身大小血管病变的疾病, 常合并高血压、心脑血管疾病和肾小球血管损伤, 同时肾小管功能降低, 对 CP 重吸收减少, 这些因素都会使糖尿病患者尿 CP 排泄增多。无论糖尿病还是高血压, 在其防治过程中对患者尿 CP、白蛋白的变化应给予重视。

[参考文献]

- [1] 项俊庆. 铜蓝蛋白在糖尿病及糖尿病肾病中的研究进展. 国外医学·内分泌学分册, 1997, 17 (4): 195-196
- [2] Ehrenword E, Fox PL. Role of endogenous ceruloplasmin in low density lipoprotein oxidation by human U937 monocyte cells. J Clin Invest, 1996, 97 (3): 884-886
- [3] Masatoshi yamazaki. Urinary excretion rate of ceruloplasmin in non-insulin dependent diabetic patients with different stages of nephropathy. Eur J Endocrinol, 1995, 132: 681-687
- [4] 高芳望. 尿铜蓝蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的意义. 北京医学, 2001, 23 (6): 375
- [5] 庄一义, 汪俊军, 刘小传, 李勇, 强红娟, 李露言, 等. 中国健康人血清胆固醇酯转运蛋白水平. 中国动脉硬化杂志, 2000, 8 (4): 289-291
- [6] 吴志兰, 洪雪. 糖尿病患者血清铜蓝蛋白水平的变化. 上海医学检验杂志, 2001, 16 (4): 226

(此文编辑 曾学清)