

2 型糖尿病合并糖尿病肾病脂联素水平变化 及与血管内皮功能的关系

熊晓清¹, 冉建民¹, 刘薇¹, 郭顺华², 张人漪¹, 劳干诚¹

(暨南大学医学院附属第四医院 广州市红十字会医院 1. 内分泌科, 2. 超声科, 广东省广州市 510220)

[关键词] 脂联素; 糖尿病肾病; 血管内皮功能

[摘要] **目的** 探讨糖尿病肾病患者血清脂联素水平的变化, 及与血管内皮功能的关系。**方法** 50 例无明显临床大血管并发症的 2 型糖尿病患者, 按 24 h 尿白蛋白排出量分为正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组及大量白蛋白尿组。检测血清脂联素、可溶性血管细胞黏附分子 1、生物化学指标、肱动脉内皮依赖性舒张功能(FMD)、含服硝酸甘油后肱动脉内皮依赖性舒张功能(NID)、心脏结构参数及颈动脉内膜-中膜厚度。**结果** 大量白蛋白尿组脂联素水平是正常白蛋白尿组的 4 倍, 是微量白蛋白尿组的 2 倍($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。微量白蛋白尿组脂联素水平比正常白蛋白尿组升高($P < 0.05$)。脂联素/血肌酐在三组中有同样的变化(均 $P < 0.05$)。大量白蛋白尿组和微量白蛋白尿组可溶性血管细胞黏附分子 1 均高于正常白蛋白尿组($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。大量白蛋白尿组 FMD、NID 随脂联素水平的增加而下降($P < 0.05$)。颈动脉内膜-中膜厚度在三组间无统计学差异。脂联素与可溶性血管细胞黏附分子 1、24 h 尿白蛋白排出量、血肌酐、左心室后壁厚度、内膜-中膜厚度呈正相关(r 值分别为 0.338、0.704、0.470、0.331、0.324, $P < 0.05$), 与 FMD、NID 呈显著负相关(r 值为 -0.397、-0.413, $P < 0.01$)。**结论** 糖尿病肾病伴随高脂联素血症, 且与血管内皮功能损害密切相关。脂联素可作为糖尿病肾病患者早期血管内皮功能障碍的预测指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Alteration of Plasma Adiponectin and Its Relationship to Vascular Endothelial Function in Type 2 Diabetic Patients with Diabetic Nephropathy

XIONG Xiao-Qing¹, RAN Jian-Min¹, LIU Wei¹, GUO Shun-Hua², ZHANG Ren-Yi¹, and LAO Gan-Cheng¹

(1. Department of Endocrinology, 2. Department of Ultrasound, Guangzhou Red Cross Hospital, Fourth Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510220, China)

[KEY WORDS] Adiponectin; Diabetic Nephropathy; Vascular Endothelial Function

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the level of plasma adiponectin in patients with diabetic nephropathy, and its relationship to vascular endothelial function. **Methods** Fifty type 2 diabetic patients without clinical macrovascular complications were randomly assigned to normal albuminuria group (NAU), microalbuminuria group (MAU) and macroalbuminuria group (CAU) according to the daily urinary albumin excretion (UAE). Plasma adiponectin, soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) and other biochemical indexes were measured. Color Doppler examination was followed to evaluate flow-mediated vasodilation (FMD), nitroglycerin vasodilation (NID), cardiologic parameters and intima-media thickness (IMT). **Results** In CAU group, plasma concentration of adiponectin was 4-fold and 2-fold higher than that in NAU group and MAU group respectively (13.3 ± 5.0 mg/L vs 3.7 ± 1.6 mg/L vs 5.7 ± 2.2 mg/L, $P < 0.01$ and $P < 0.05$), while the difference between NAU group and MAU group was also significant ($P < 0.05$). The ratio of adiponectin to serum creatinine followed the same trend along three groups ($P < 0.05$). Plasma sVCAM-1 was significantly increased in MAU group and CAU group than that in NAU group ($P < 0.01$ and $P < 0.05$). FMD and NID were signifi-

[收稿日期] 2011-05-01

[基金项目] 广州市医药卫生科技资助项目 (2005-YB-051)

[作者简介] 熊晓清, 硕士, 主治医师, 从事糖尿病、甲状腺疾病等方面的相关研究, E-mail 为 nicoming992@sohu.com。通讯作者冉建民, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为糖尿病及其慢性并发症的诊疗, E-mail 为 ranjm@163.com。刘薇, 硕士, 副主任医师, 研究方向为糖尿病及其慢性并发症的诊疗。

cantly decreased in contrast to the increment of plasma adiponectin ($P < 0.05$). IMT was comparable between three groups ($P > 0.05$). Finally, adiponectin was positively correlated with sVCAM-1, UAE, creatinine, left ventricular posterior wall thickness and IMT ($r = 0.338, 0.704, 0.470, 0.331, 0.324$ respectively, all $P < 0.05$), while negatively correlated with FMD and NID ($r = -0.397$ and -0.413 respectively, $P < 0.01$). **Conclusions** Diabetic nephropathy is accompanied with hyperadiponectinemia, which is closely related to vascular endothelial dysfunction. Adiponectin may act as an early predictor of vascular endothelial dysfunction in these patients.

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病患者最常见、最严重的慢性并发症之一。其早期以肾小球异常高滤过为主、逐渐出现微量以至大量蛋白尿,部分最终进展为肾功能不全。随着肾功能下降,糖尿病肾病患者的心脑血管事件进一步增加。脂联素 (adiponectin) 具有减轻胰岛素抵抗及抗炎、抗动脉粥样硬化的特性。在动脉粥样硬化性疾病中,脂联素水平是降低的^[1,2]。但越来越多研究显示临床肾病期糖尿病肾病患者脂联素水平明显升高^[3,4],其意义及具体机制如何目前尚不明确。脂联素与血管内皮损害的修复密切相关,但目前糖尿病肾病脂联素水平变化与早期血管内皮功能改变及血管并发症关系的研究较少。本研究拟观察不同时期糖尿病肾病患者脂联素水平,探讨其与血管内皮功能的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取本院 2008 年 1 月至 2009 年 3 月住院或门诊的 2 型糖尿病患者 50 例,年龄 35 ~ 80 岁。按 Mongensen 等 1989 年提出的糖尿病肾病分期标准,并根据 24 h 尿白蛋白排泄量分为三组:①正常白蛋白尿 (normal albuminuria, NAU) 组 (18 例):24 h 尿白蛋白排出量 < 30 mg;②微量白蛋白尿 (microalbuminuria, MAU) 组 (17 例):24 h 尿白蛋白排出量 30 ~ 300 mg;③大量白蛋白尿 (macroalbuminuria, CAU) 组 (临床白蛋白尿组) (15 例):24 h 尿白蛋白排出量 ≥ 300 mg。糖尿病的诊断符合 1999 年世界卫生组织 (WHO) 诊断标准。所有病例均排除糖尿病急性并发症如酮症酸中毒、高渗性昏迷等;急性应激状态,如急性脑血管意外、急性心肌梗死、严重心衰、严重感染、呼吸衰竭、休克状态、外科手术;妊娠等。所有患者在进入试验前 4 周停用噻唑烷二酮类药物 (罗格列酮、吡格列酮等)。

1.2 一般情况及体格指标

获取患者年龄、性别、身高、体重、腰围、臀围、血压、心率等资料,计算体质指数 (body mass index,

BMI)、腰臀比 (waist to hip ratio, WHR)。BMI (kg/m^2) = 体重/身高²;WHR = 腰围/臀围。

1.3 生物化学指标测定

禁食 12 h 后清晨采血,测空腹血糖 (fasting plasma glucose, FBG)、血肌酐 (creatinine, Cr)、白蛋白 (albumin, ALB)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC)、载脂蛋白 A (apolipoprotein A, ApoA)、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) (7600 型日立全自动生物化学分析仪)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c) (离子交换高压液相色谱法 (HPLC 法)、空腹胰岛素 (fasting plasma insulin, FIN) (化学发光法)、脂联素 (ELISA 法,深圳依诺金生物科技有限公司)、可溶性血管细胞黏附分子 1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1) (ELISA 法,武汉中美科技有限公司),留取不同天的两次 24 h 尿液,计算尿白蛋白排泄量 (UAE) (散射比浊法)。

1.4 心脏彩色多普勒检查

心尖四腔平面测定左心室内径 (left ventricular dilatation, LVD)、室间隔厚度 (interventricular septum thickness, IVST)、左心室后壁厚 (left ventricular posterior wall thickness, LWPWT) 及颈动脉内膜-中膜厚度 (intima-media thickness, IMT)。

1.5 血管内皮功能测量

参照 Celemajor 法^[1]于彩色多普勒下测定肱动脉内皮依赖性舒张功能 (flow-mediated vasodilation, FMD) 及含服硝酸甘油后肱动脉内皮依赖性舒张功能 (nitroglycerin vasodilation, NID)。采用 7.0 MHz 线性探头。检查前至少平卧休息 10 min。仰卧位,右上肢外展 15°,于右肘上 2 ~ 10 cm 处行肱动脉二维超声成像,同时记录肢体导联心电图。于心室舒张期测肱动脉前后内膜之间的垂直距离,取 3 个心动周期的平均值为肱动脉内径基础值 (D_0)。然后进行反应性充血试验,将血压计袖带置于肘上,充气

加压至 280 mmHg,4.5 min 后放气,放气后 60~90 s 内同一部位测肱动脉内径(D_1),计算 $FMD = (D_1 - D_0)/D_0 \times 100\%$ 。完成 FMD 测定后休息 10 min,待血管内径恢复基础状态后,舌下含硝酸甘油 0.5 mg,4 min 后再于同一部位测血管内径(D_2),计算 $NID = (D_2 - D_0)/D_0 \times 100\%$ 。

1.6 统计学处理

数据符合正态分布或经转换后呈正态分布者采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间均数比较采用单因素方差分析(ANOVA)。组间性别比的比较采用 χ^2 检验。脂联素与各实验指标间的相关性采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。全部数据均使用 SPSS16.0 软件包进行统计学处理。

2 结 果

2.1 临床一般资料

年龄、性别比、病程、BMI、WHR、舒张压(dias-tolic blood pressure,DBP)在各组间比较差异无统计学意义。收缩压(systolic blood pressure,SBP)在大量白蛋白尿组显著升高,与其余两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$;表 1)。

表 1. 三组间一般资料比较

一般资料	正常白蛋白尿组($n = 18$)	微量白蛋白尿组($n = 17$)	大量白蛋白尿组($n = 15$)
男/女(例)	6/12	4/13	3/12
年龄(岁)	67.2 ± 10.2	69.6 ± 8.3	71.4 ± 8.2
病程(年)	7.5 ± 5.8	11.6 ± 11.5	12.6 ± 8.4
BMI(kg/m ²)	25.3 ± 3.4	25.1 ± 5.1	24.7 ± 3.7
WHR	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1
SBP(mmHg)	139 ± 16	138 ± 21	155 ± 25 ^{ab}
DBP(mmHg)	83 ± 14	76 ± 11	82 ± 11

a 为 $P < 0.05$,与正常白蛋白尿组相比;b 为 $P < 0.05$,与微量白蛋白尿组相比。

2.2 生物化学指标

FBG、FIN、HbA1c 在各组间无统计学差异。VLDLC 在大量白蛋白尿组显著升高,与其余两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其余血脂水平在各组间比较差异无显著性。大量白蛋白尿组与其余两组相比血清白蛋白明显降低($P < 0.01$),而血肌酐却显著升高($P < 0.05$;表 2)。

表 2. 三组间生物化学指标比较

生物化学指标	正常白蛋白尿组($n = 18$)	微量白蛋白尿组($n = 17$)	大量白蛋白尿组($n = 15$)
FBG(mmol/L)	10.6 ± 7.4	7.5 ± 2.3	8.1 ± 2.6
FINS(mmol/L)	6.8 ± 3.5	9.3 ± 6.3	5.8 ± 2.5
HbA1c	7.3% ± 2.3%	6.9% ± 1.9%	7.5% ± 3.1%
TG(mmol/L)	2.9 ± 2.0	2.8 ± 0.8	2.6 ± 1.4
TC(mmol/L)	5.5 ± 1.0	5.2 ± 1.1	5.5 ± 2.0
HDLc(mmol/L)	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.5
LDLC(mmol/L)	3.5 ± 0.9	3.4 ± 0.8	3.5 ± 1.3
VLDLC(mmol/L)	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.3	1.0 ± 0.5 ^{ac}
ApoA(mmol/L)	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.3
ApoB(mmol/L)	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.3 ± 0.2
ALB(g/L)	43.7 ± 4.7	43.7 ± 5.8	36.6 ± 6.2 ^{bd}
ALT(U/L)	22.2 ± 19.5	22.9 ± 16.5	21.1 ± 4.7
Cr(mmol/L)	100.2 ± 20.3	115.4 ± 33	181.4 ± 86.0 ^{bc}
UAE(mg/24 h)	12.8 ± 8.2	87.7 ± 46.9	1144.6 ± 525.2 ^{bd}

a 为 $P < 0.05$,b 为 $P < 0.01$,与正常白蛋白尿组相比;c 为 $P < 0.05$,d 为 $P < 0.01$,与微量白蛋白尿组相比。

2.3 血清脂联素和可溶性血管细胞黏附分子 1 水平

在大量白蛋白尿组,血清脂联素水平是正常白蛋白尿组(13.3 ± 5.0 mg/L 比 3.7 ± 1.6 mg/L, $P < 0.01$)的 4 倍,微量白蛋白尿组(5.7 ± 2.2 mg/L, $P < 0.05$)的 2 倍。与正常白蛋白尿组相比,微量白蛋白尿组血清脂联素水平显著升高($P < 0.05$)。

按血肌酐浓度进行校正,脂联素/血肌酐在正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组、大量白蛋白尿组中逐渐升高(分别为 38 ± 19 kg/mol、52 ± 21 kg/mol 和 81 ± 32 kg/mol, $P < 0.05$)。

在微量白蛋白尿组(99.0 ± 33.0 μg/L)和大量白蛋白尿组(101.9 ± 27.7 μg/L),血浆 sVCAM-1 显著高于正常白蛋白尿组(73.3 ± 17.5 μg/L, $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。但在微量白蛋白尿组和大量白蛋白尿组间,血浆 sVCAM-1 差异无统计学意义。

2.4 内皮功能及心脏靶器官指标

FMD、NID 随尿白蛋白的增加而下降,差异有统计学意义。大量白蛋白尿组无论 FMD 还是 NID 均较正常白蛋白尿组和微量白蛋白尿组明显降低($P < 0.01$)。而 FMD 和 NID 在正常白蛋白尿组和微量白蛋白尿组间差异无统计学意义。IMT 随脂联素的增加有增加的趋势,但三组间差异无统计学意义。大量白蛋白尿组 IVST 和 LVPWT 均较正常白蛋白尿组和微量白蛋白尿组明显增加($P < 0.01$;表 3)。

表 3. 内皮功能及心脏靶器官指标

Table 3. Clinical parameters of vascular endothelial function and echocardiographic measurements

指标	正常白蛋白尿组(<i>n</i> = 18)	微量白蛋白尿组(<i>n</i> = 17)	大量白蛋白尿组(<i>n</i> = 15)
FMD	12.0% ± 5.6%	10.3% ± 4.5%	2.6% ± 3.7% ^{ac}
NID	15.8% ± 7.1%	14.2% ± 7.1%	2.8% ± 4.4% ^{ac}
IMT (mm)	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1
LVD (mm)	44.2 ± 2.5	43.8 ± 3.8	45.1 ± 3.5
IVST (mm)	9.5 ± 1.2	9.8 ± 1.7	11.3 ± 1.5 ^{ab}
LVPWT (mm)	9.6 ± 1.1	10.2 ± 1.5	11.6 ± 1.3 ^{ac}

a 为 *P* < 0.01, 与正常白蛋白尿组相比; b 为 *P* < 0.05, c 为 *P* < 0.01, 与微量白蛋白尿组相比。

2.5 血清脂联素与不同检测指标的单因素相关分析

脂联素与 UAE、Cr、HDLc 均呈正相关(*r* 值分别为 0.704、0.470、0.377, *P* 均 < 0.01), 与 sVCAM-1、ApoA、IMT 和 LVPWT 也呈正相关(*r* 值分别为 0.338、0.314、0.331、0.324, *P* 均 < 0.05), 与 FMD、NID 均呈显著负相关(*r* 值为 -0.397、-0.413, *P* 均 < 0.01), 与年龄、BMI、WHR、血压、FBG、TC、TG、LDLC、VLDLC、ApoB、ALB、LVD 和 IVST 均无相关性(表 4)。

表 4. 血清脂联素与其它指标相关性分析

Table 4. Correlations between plasma adiponectin levels and other parameters

	<i>r</i>	<i>P</i> 值
年龄	0.22	0.125
BMI (kg/m ²)	-0.147	0.308
WHR	0.016	0.915
SBP (mmHg)	0.186	0.196
DBP (mmHg)	-0.104	0.471
FBG (mmol/L)	-0.052	0.721
sVCAM-1 (μg/L)	0.338	0.015
UAE (mg/24 h)	0.704	0.000
Cr (μmol/L)	0.470	0.001
TG (mmol/L)	-0.099	0.496
TC (mmol/L)	0.239	0.094
LDLC (mmol/L)	0.060	0.679
HDLc (mmol/L)	0.377	0.007
VLDLC (mmol/L)	0.152	0.292
ALB (g/L)	-0.217	0.129
ApoA (mmol/L)	0.314	0.026
ApoB (mmol/L)	0.243	0.088
LVD (mm)	-0.058	0.688
IVST (mm)	0.271	0.057
LVPWT (mm)	0.324	0.022
FMD (%)	-0.397	0.004
NID (%)	-0.413	0.003
IMT (mm)	0.331	0.019

3 讨 论

脂联素也称 ACRP30、apM1、AdipoQ、GBP28, 其基因定位于人类染色体 3q27, 在人体血液中的浓度约为 5 ~ 30 mg/L^[5]。大量研究表明, 在动脉粥样硬化、肥胖等疾病时, 脂联素水平下降^[1,2]。而在终末期肾病患者中, 不管是否由糖尿病引起, 脂联素水平均升高^[6]。从本研究也可以看出, 在糖尿病肾病患者中, 血清脂联素水平增加。并且, 随着尿白蛋白的排出增加, 血清脂联素的水平随之显著增加, 若按血肌酐浓度进行校正, 我们可以看到同样的变化。

Koshimura 等^[3]对不同阶段糖尿病肾病患者进行血清脂联素水平检测, 发现临床白蛋白尿组血清脂联素水平显著升高, 本研究与该结果一致。此外, Koshimura 等^[3]还对不同阶段糖尿病肾病患者进行了尿脂联素水平检测, 发现糖尿病肾病大量白蛋白尿组较正常及微量白蛋白尿组, 尿脂联素水平也显著升高, 并且在微量以及大量白蛋白尿组中, 尿和血清脂联素水平呈显著正相关。而 Maeda 等^[4]研究未发现肾脏中脂联素的表达。尿脂联素不是从肾脏本身产生, 而是来自于循环血液中。故我们可以推测, 在糖尿病肾病阶段, 脂联素在脂肪组织的合成和释放增加。

在糖尿病肾病患者中, 血清脂联素水平升高的临床意义及具体机制仍不清楚。近期研究证实^[3,7,8], 在糖尿病肾病和原发性肾病综合征患者中, 伴大量白蛋白尿患者的血清脂联素水平较肾功能损害患者升高更为显著。Zoccali 等^[9]认为, 蛋白尿不仅刺激肝脏的代谢紊乱, 导致高脂血症; 同时也刺激脂肪细胞, 引起脂联素合成的增加, 其确切机制有待于进一步研究。

sVCAM-1 是免疫球蛋白超家族成员之一。近年来大量的研究证实, sVCAM-1 表达增高是内皮损伤的标志之一^[10,11]。本研究中我们发现, 随着尿白蛋白的排出增加, sVCAM-1 水平逐渐升高, 表明糖尿病肾病患者存在更为严重的内皮功能损害。通过相关分析发现, 脂联素与 sVCAM-1 呈正相关(*r* = 0.338, *P* < 0.05), 提示血清脂联素的水平变化与内皮细胞功能之间密切相关。

在本研究中, 我们还通过测定 FMD 和 NID 来评估血管内皮功能损伤。本研究显示, 在大量白蛋白尿组患者中, FMD、NID 明显下降, 与微量白蛋白尿和正常白蛋白尿组的患者比较, 差异有统计学意义, 但微量白蛋白尿组和正常白蛋白尿组之间差异无统计学意义。微量白蛋白尿是糖尿病患者动脉粥

样硬化的独立危险因素^[12]。Steno 假说提出^[13],微量白蛋白尿可能提示病人存在全身广泛的内皮细胞功能紊乱。内皮细胞功能损害不仅存在于肾脏的微血管,也存在于全身的大血管(如冠状动脉),血浆蛋白(包括脂蛋白)可通过受损的内皮细胞渗透至内膜下,促进动脉硬化的发生。目前已有不少研究证实伴微量白蛋白尿的糖尿病患者确实存在明显的内皮细胞功能紊乱^[14,15]。国内余叶蓉等^[16]的研究也证实上述结果,且发现与不伴微量白蛋白尿的 2 型糖尿病患者相比,伴微量白蛋白尿的 2 型糖尿病患者内皮依赖性血管舒张功能损伤更严重。从本研究也可以看出,微量白蛋白尿组患者的 FMD 和 NID 与正常白蛋白尿组相比有下降趋势,造成无统计学意义的原因可能跟样本量较少有一定关系。同样地,在所有 2 型糖尿病患者中,我们发现血清脂联素水平与 FMD、NID 呈负相关。这些患者并无合并临床诊断的血管并发症,所以,以上结果提示,血清脂联素水平与受损的血管内皮功能密切相关。

在本研究中,由于研究时间较短,未选取正常人进行对照观察;另外,研究例数较少,今后尚需进一步扩大样本量及前瞻性动态观察患者心血管事件的发生情况。总之,在糖尿病肾病不同阶段,血清脂联素水平进行性增高,血管内皮功能障碍与伴轻度肾功能下降的大量白蛋白尿密切相关。升高的血清脂联素水平可能是对早期血管内皮功能障碍的一种保护机制。

[参考文献]

- [1] Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein adiponectin, in type 2 diabetic patients[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20: 1 595-599.
- [2] Kawano T, Saito T, Yasu T, et al. Close association of hypoadiponectinemia with arteriosclerosis obliterans and ischemic heart disease[J]. *Metabolism*, 2005, 54: 653-656.
- [3] Koshimura J, Fujita H, Narita T, et al. Urinary adiponectin excretion is increased in patients with overt diabetic nephropathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 316: 165-169.
- [4] Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1(adipose most abundant gene transcript 1) [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 221: 286-289.
- [5] Nakagawa H, Sasahara M, Haneda M, et al. Immunohistochemical characterization of glomerular PDGF-B-chain and PDGFB-receptor expression in diabetic rats[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000, 48: 87-98.
- [6] Malyszko J, Malyszko JS, Brzosko S, et al. Adiponectin is related to CD146, a novel marker of endothelial cell activation/injury in chronic renal failure and peritoneally dialyzed patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 4 620-627.
- [7] Looker HC, Krakoff J, Furnahashi T, et al. Adiponectin concentrations are influenced by renal function and diabetes duration in Pima Indians with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 4 010-017.
- [8] Shimotomai T, Kakei M, Narita T, et al. Enhanced urinary adiponectin excretion in IgA-nephropathy patients with proteinuria[J]. *Ren Fail*, 2005, 27: 323 - 328.
- [9] Zoccali C, Mallamaci F, Panuccio V, et al. Adiponectin is markedly increased in patients with nephrotic syndrome and is related to metabolic risk factors[J]. *Kidney Int*, 2003, 84: 98-102.
- [10] Boulbou MS, Koukoulis GN, Makri ED, et al. Circulating adhesion molecules in type 2 diabetes mellitus and hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 98: 39-44.
- [11] Galen FX. Cell adhesion molecules in hypertension: endothelial markers of vascular injury and predictors of target organ damage[J]. *J Hypertens*, 2002, 20: 813-816.
- [12] Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen ER, et al. Microalbuminuria as predictor of atherosclerotic cardiovascular disease in IDDM[J]. *Ugeskr Laeger*, 1997, 159: 3 010.
- [13] Deckert T. Nephropathy and coronary death: the fatal twins in diabetes mellitus[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1994, 9: 1 069.
- [14] Nielsen FS, Rossing P, Bang L, et al. Endothelial dysfunction in NIDDM patients with and without nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1994, 5: 380.
- [15] Nannipieri M, Rizzo L, Rapuano A, et al. Increased transcapillary escape rate of albumin in microalbuminuric type II diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 1995, 18: 1.
- [16] 索丽霞, 余叶蓉, 喻红玲, 等. 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗、血管内皮细胞功能与微量白蛋白尿[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, 20: 26-29.

(此文编辑 许雪梅)