



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.015

· 论著摘要 ·

糖尿病肾病患者血清三甲胺、氧化三甲胺及其比值与肾损伤的相关性分析

孙田 李琳 雒否乐

[关键词] 糖尿病肾病; 三甲胺; 氧化三甲胺; 肾损伤

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病患者常见的微血管并发症,在早期症状并不明显,随着病情进展患者会出现大量蛋白尿,进而发展至终末期肾脏病,治疗难度大,且病情难以逆转^[1-3]。因此,对于 DKD 应做到早发现、早治疗。氧化三甲胺(TMAO)是肠道微生物的代谢产物之一,通过进食摄入胆碱和左旋肉碱在肠道中由微生物三甲胺(TMA)裂解酶分解为 TMA,然后进入肝脏被黄素单氧酶 3 氧化^[4]。近年来,肠道微生物及其代谢产物 TMAO 越来越受到关注。TMAO 具有多种生物活性,与心血管疾病、糖尿病、肾脏病等密切相关^[5]。我们对本院收治的 85 例 DKD 患者进行研究,旨在探讨 DKD 患者血清 TMA、TMAO 及其比值于肾损伤的相关性。

对象与方法

1. 对象:选取 2018 年 3 月~2019 年 3 月我科收治的 DKD 患者 85 例。纳入标准:均符合 2019 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组制定的 DKD 诊断标准^[6]。排除标准:(1)严重的心脏、肝脏等脏器疾病;(2)急、慢性感染;(3)使用激素类药物;(4)自身免疫性疾病;(5)恶性肿瘤;(6)妊娠及哺乳期;(7)血液系统疾病。根据尿蛋白定量水平将所有患者分为微量蛋白尿组(28.8~288.0 mg/d,17 例)、中量蛋白尿组(289.0~3 500.0 mg/d,28 例)、大量蛋白尿组(>3 500.0 mg/d,40 例)。选取同期我院收治的单纯糖尿病(DM)患者 50 例作为 DM 组,选取同期于我院体检的健康者 50 例作为对照组。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者及家属均知情同意。

2. 方法

(1)一般资料及实验室检查:收集所有受试者的一般资料,包括性别、年龄、病程、身高、体重等,计算 BMI。采集所有受试者清晨空腹静脉血 5 ml,采用瑞士罗氏 Cobas 8000/701 全自动生化分析仪及配套试剂盒检测其空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)。采用高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平。收集所有受试者过夜晨尿,尿蛋白采用罗氏 c701 型全自动生化分析仪检测。

(2)TMA、TMAO 检测:采用酶联免疫吸附试验检测 TMA、TMAO 浓度,并计算其比值,试剂盒购于上海瑞番生物科技有限

公司,检测设备为科华 360 酶标仪。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 q 检验。采用 Pearson 相关分析与 logistic 多元回归分析探讨影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.5 组受试者一般资料和实验室检查结果比较:5 组受试者性别、年龄、BMI、HDL-C 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。微量、中量、大量蛋白尿组和 DM 组患者 FPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、UA、TMA、TMAO 均明显高于对照组,TMA/TMAO 均低于对照组($P < 0.05$);微量、中量、大量蛋白尿组 FPG、HbA1c、TG、LDL-C、UA、TMAO 均明显高于 DM 组,TMA/TMAO 低于 DM 组($P < 0.05$);随着蛋白尿水平的增加,FPG、HbA1c、TG、LDL-C、UA、TMAO 不断上升,TMA/TMAO 不断降低($P < 0.05$)。见表 1。

2. 各指标与 DKD 患者蛋白尿水平的相关性分析:Pearson 相关性分析结果显示,TG($r = 0.475$)、LDL-C($r = 0.501$)、TMAO($r = 0.614$)与 DKD 患者蛋白尿水平均呈正相关,TMA/TMAO($r = -0.635$)与 DKD 患者蛋白尿水平呈负相关($P < 0.05$)。

3. 各指标与 DKD 患者蛋白尿水平的影响因素分析:Logistic 回归分析结果显示,TG($OR = 3.370, 95\% CI 1.250 \sim 9.086$)、LDL-C($OR = 1.355, 95\% CI 1.075 \sim 1.708$)、TMAO($OR = 1.548, 95\% CI 1.209 \sim 1.982$)、TMA/TMAO($OR = 2.396, 95\% CI 1.326 \sim 4.332$)是 DKD 患者蛋白尿水平的独立影响因素($P < 0.05$)。

讨 论

有研究结果表明,糖尿病患者存在肠道菌群失调,机体正常的肠道菌群有利于保护肾脏,而肠道菌群失调则会加速肾脏疾病的进展^[7-8]。由于糖尿病患者肾小球滤过率下降会导致结肠聚集大量的尿酸和草酸盐,引起肠道环境改变,加重肠道菌群紊乱,同时血液中的代谢废物不能充分经过肾脏排泄,因此肠道微生物产生的有毒代谢产物会增加,从而加速肾脏的损伤^[9]。

TMAO 主要来源于含胆碱或三甲胺结构的食物,在肠道内被肠道微生物三甲胺裂解酶分解为 TMA,进一步进入肝脏被氧化为 TMAO,因此 TMAO 是一种肠道细菌代谢产物^[10]。TMAO 的产生依赖于肠道菌群,其通过肾脏排泄,在健康人体内的血浆浓度较低,当肾损伤时血清 TMAO 水平明显升高,是慢性肾脏疾病的标志物之一^[11]。有研究表明,TMAO 可影响肾小球滤过

表 1 5 组受试者一般资料和实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (年)	BMI (kg/m ²)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	TC (mmol/L)
对照组	50	27/23	56.83 ± 8.74	—	24.01 ± 2.38	4.54 ± 0.78	5.03 ± 0.61	4.21 ± 0.73
DM 组	50	26/24	57.03 ± 8.82	6.12 ± 3.12	23.75 ± 2.16	7.86 ± 2.14 ^a	8.97 ± 1.74 ^a	5.02 ± 0.86 ^a
微量蛋白尿组	17	9/8	57.32 ± 9.46	8.46 ± 3.39	23.47 ± 2.21	8.35 ± 2.36 ^{ab}	9.88 ± 2.03 ^{ab}	5.13 ± 0.93 ^a
中量蛋白尿组	28	16/14	57.17 ± 8.64	10.52 ± 4.16	23.92 ± 2.46	9.56 ± 3.24 ^{abc}	10.47 ± 2.35 ^{abc}	5.22 ± 1.24 ^a
大量蛋白尿组	40	21/19	57.89 ± 9.12	12.13 ± 4.37	24.15 ± 2.83	10.35 ± 4.62 ^{abcd}	11.86 ± 2.74 ^{abcd}	5.30 ± 1.47 ^a

组别	例数	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	UA (μmol/L)	TMA (μmol/L)	TMAO (μmol/L)	TMA/TMAO
对照组	50	1.50 ± 0.25	2.43 ± 0.35	1.13 ± 0.20	254.47 ± 35.87	4.92 ± 0.54	2.31 ± 0.43	2.13 ± 0.61
DM 组	50	1.81 ± 0.36 ^a	2.96 ± 0.42 ^a	1.09 ± 0.16	310.26 ± 67.94 ^a	6.61 ± 1.27 ^a	4.06 ± 0.95 ^a	1.64 ± 0.47 ^a
微量蛋白尿组	17	2.09 ± 0.40 ^{ab}	3.11 ± 0.53 ^{ab}	1.08 ± 0.14	379.31 ± 73.25 ^{ab}	6.35 ± 1.14 ^a	5.12 ± 1.03 ^{ab}	1.30 ± 0.38 ^{ab}
中量蛋白尿组	28	2.42 ± 0.61 ^{abc}	3.32 ± 0.67 ^{abc}	1.06 ± 0.20	445.82 ± 70.92 ^{abc}	6.54 ± 1.35 ^a	6.37 ± 1.08 ^{abc}	1.02 ± 0.52 ^{abc}
大量蛋白尿组	40	2.89 ± 0.58 ^{abcd}	3.60 ± 0.73 ^{abcd}	1.03 ± 0.15	517.65 ± 76.59 ^{abcd}	6.64 ± 1.25 ^a	7.13 ± 1.12 ^{abcd}	0.86 ± 0.21 ^{abcd}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 DM 组比较,^b $P < 0.05$;与微量蛋白尿组比较,^c $P < 0.05$;与中量蛋白尿组比较,^d $P < 0.05$

率和肾功能,且 TMAO 浓度可提示肾脏病患者的不良预后^[12]。而糖尿病患者明显存在肠道菌群失调,由此可推测 TMAO 与 DM 患者肾损伤有密切关系。

本研究结果表明,微量、中量、大量蛋白尿组和 DM 组患者 FPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、UA、TMA、TMAO 均明显高于对照组,TMA/TMAO 低于对照组;微量、中量、大量蛋白尿组 FPG、HbA1c、TG、LDL-C、UA、TMAO 均明显高于 DM 组,TMA/TMAO 低于 DM 组。随着蛋白尿水平的增加,FPG、HbA1c、TG、LDL-C、UA、TMAO 不断上升,TMA/TMAO 不断降低。蛋白尿作为绝大多数的慢性肾脏病患者共同的临床表现,越来越多的证据证明蛋白尿水平高低和肾脏病预后关系密切。蛋白尿的产生主要是由肾小球病变导致,作为造成损伤肾小管间质、促进肾脏病变进展的主要因素^[13],目前临床上已经将 24 h 蛋白尿作为诊断肾脏损伤的金标准,因此本文参照陈鹏等^[14]的研究中依据蛋白尿水平对肾脏损伤进行分级的方法进行分组,结果提示 DKD 患者血糖、血脂异常升高,且 TMAO 及 TMA/TMAO 也与肾损伤具有一定程度的相关性。*Pearson* 相关分析结果显示,TG、LDL-C、TMAO 与 DKD 患者蛋白尿均呈正相关,TMA/TMAO 与 DKD 患者蛋白尿呈负相关,进一步说明 DKD 患者的肾损伤与血脂、TMAO 及 TMA/TMAO 密切关系,而 TMA 只是一个中间代谢产物,在患者体内的变化不明显^[15]。Xu 等^[16]研究结果表明,慢性肾脏病患者肠道菌群对胆碱的代谢能力明显提高,且慢性肾脏病患者胆碱单加氧酶、磷脂酰胆碱合酶、三甲胺氧化还原酶等基因表达显著提高。小鼠实验结果表明,慢性肾脏病患者粪便中的产 TMAO 菌群可定植于小鼠肠道内,提高小鼠 TMAO 血液浓度。Tang 等^[17]在一项对慢性肾脏病患者 5 年随访的研究中发现,慢性肾脏病患者血浆 TMAO 水平显著升高,当增加膳食 TMAO 后可发现患者出现肾纤维化和功能障碍,*logistic*回归分析结果显示,TG、LDL-C、TMAO、TMA/TMAO 是 DKD 患者肾损伤的独立影响因素。本研究结果与上述研究结论基本一致。分析其中的原因可能是 DKD 患者存在明显的肠道菌群失调,导致肠道菌群代谢产物 TMAO 增加,而通过肾脏排泄的 TMAO 对肾脏是一种毒素,其水平升高可加速肾脏损害,由此形成恶性循环。因此 DKD 患者肠道菌群失调和肾损伤可能互为因果关系。TMA 是 TMAO 的中间代谢产物,两者

的比值可以更好的反映肠道菌群及肾脏的代谢能力,因此 TMA/TMAO 也可以有效反映 DKD 患者肾损伤程度。

综上,TMAO、TMA/TMAO 与 DKD 患者肾损伤密切相关,有望成为预测 DKD 患者肾损伤的新指标。

参 考 文 献

- [1] Ruggenenti P, Abbate M, Ruggiero B, et al. Renal and Systemic Effects of Calorie Restriction in Type-2 Diabetes Patients with Abdominal Obesity: a Randomized Controlled Trial[J]. *Diabetes*, 2016, 66(1): 75-86.
- [2] 杨娜, 胡家才, 吴昊, 等. 自噬与糖尿病肾病的关系研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2018, 35(3): 211-212.
- [3] 张路, 姚平. 炎症因子及氧化应激在糖尿病肾病中的作用[J]. *临床内科杂志*, 2018, 35(2): 141-142.
- [4] 杨波, 熊婉媛, 蔡小玲, 等. 肠源性氧化三甲胺在慢性肾病中的作用[J]. *生命科学*, 2018, 30(5): 580-584.
- [5] Riphaut A, Wehrmann T, Hausmann J, et al. Diabetes is Associated with Higher Trimethylamine N-oxide Plasma Levels[J]. *Exp and Clin Endocrinol Diabetes*, 2016, 124(4): 251-256.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(1): 15-28.
- [7] 王勤, 杨亦彬. 肠道菌群失调对糖尿病及糖尿病肾病影响的研究进展[J]. *医学综述*, 2019, 25(3): 120-124.
- [8] Fernandezprado R, Esteras R, Perezgomez M, et al. Nutrients Turned into Toxins: Microbiota Modulation of Nutrient Properties in Chronic Kidney Disease[J]. *Nutrients*, 2017, 9(5): pii: E489.
- [9] 翁平, 安洪庆. 不同剂量复方 α 酮酸联合利拉鲁肽治疗早期 2 型糖尿病肾病患者的疗效观察[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2019, 16(3): 63-66.
- [10] 吴禹池, 吉春兰, 卢钊宇, 等. 肠道细菌代谢产物氧化三甲胺在肾脏病领域的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(6): 854-857.
- [11] 杨柳. 氧化三甲胺对慢性肾脏病的影响和对策[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(5): 474-478.
- [12] Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease novelty and signi cance[J]. *Circ Res*, 2015, 116(3): 448-455.
- [13] 周立忠. 小而密低密度脂蛋白胆固醇对糖尿病患者早期肾损伤的评估价值[J]. *中国医药*, 2019, 14(7): 1007-1010.
- [14] 陈鹏, 王小琴, 王岚, 等. 尿微量蛋白联合检测对慢性肾病早期肾损伤诊断的临床应用价值[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(29): 118-123.
- [15] Missailidis C, Hällqvist J, Qureshi AR, et al. Serum trimethylamine-N-oxide is strongly related to renal function and predicts outcome in chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0141738.
- [16] Xu KY, Xia GH, Lu JQ, et al. Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1445.
- [17] Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease[J]. *Circ Res*, 2015, 116(3): 448-455.

(收稿日期:2020-01-06)

(本文编辑:余晓曼)