

• 论 著 •

糖尿病慢性肾脏疾病患者血清上皮衍生因子水平变化及其临床意义^{*}

杨 俊¹, 周雅珊², 梁 琼^{1△}

(湖北省荆门市京山县人民医院:1. 消化内科;2. 感染性疾病科 431899)

摘要:目的 探讨血清上皮衍生因子(PEDF)水平检测在糖尿病慢性肾脏疾病(CKD)的临床意义。方法 选取 2014 年 6 月至 2015 年 12 月该院确诊的 140 例 CKD 患者,根据患者的尿蛋白排泄率分为:尿蛋白正常组 77 例(尿蛋白排泄率小于 20 $\mu\text{g}/\text{min}$)、尿蛋白阳性组 63 例($\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$),另选择该院同期 50 例健康体检者作为健康对照组,比较 3 组研究对象 PEDF 水平并分析其与患者血糖、肾功能等指标的相关性。结果 尿蛋白正常组和尿蛋白阳性组患者血清 PEDF 水平均显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),尿蛋白阳性组患者血清 PEDF 水平高于尿蛋白正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$);尿蛋白正常组和尿蛋白阳性组患者空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平均显著高于健康对照组,肾小球滤过率(GFR)均低于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),尿蛋白阳性组患者 FPG、HbA1c、Scr、BUN 水平高于尿蛋白正常组,GFR 低于尿蛋白正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清 PEDF 水平与 Scr、BUN 呈显著的正相关性($P < 0.05$),血清 PEDF 水平与 GFR 呈显著的负相关性($P < 0.05$)。结论 CKD 患者血清 PEDF 水平变化可能与患者肾损伤具有一定的相关性。

关键词:上皮衍生因子; 糖尿病; 慢性肾脏疾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.13.003 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)13-1853-03

Changes of serum PEDF level in CKD patients and its clinical significance^{*}

YANG Jun¹, ZHOU Yashan², LIANG Qiong^{1△}

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Infectious Disease, Jingshan People's Hospital of Hubei Province, Jingshan, Hubei 431899, China)

Abstract: **Objective** To investigate serum epithelial derived factor(PEDF) levels in the role of diabetic patients with chronic kidney disease(CKD). **Methods** 140 cases of CKD patients in our hospital From June 2014 to December 2015 were selected. The patients were divided into normal urine protein group 77 cases(urinary protein excretion rate $< 20 \mu\text{g}/\text{min}$) and urine protein positive group 63 cases(urinary protein excretion rate of more than $20 \mu\text{g}/\text{min}$) according to urinary albumin excretion rate, another 50 healthy cases were selected as the healthy group, the PEDF levels of three groups were compared and the relationship of other laboratory indexes were analyzed. **Results** Serum PEDF level of normal urine protein group and urine protein positive group were significantly higher than the healthy group, the difference was statistically significant($P < 0.05$), serum PEDF of urine protein positive group were significantly higher than the normal urine protein group, the difference was statistically significant($P < 0.05$); FPG、HbA1c、Scr and BUN levels of normal urine protein group and urine protein positive group were significantly higher than the healthy group, however the GFR level was lower than the healthy group, the differences were statistically significant($P < 0.05$); FPG、HbA1c、Scr and BUN levels of urine protein positive group were significantly higher than normal urine protein group, and GFR level was lower than normal urine protein group, the differences was statistically significant($P < 0.05$); There was a significant positive correlation between serum PEDF levels and Scr、BUN($P < 0.05$), and a significant negative correlation with serum PEDF level in patients with GFR($P < 0.05$). **Conclusion** The change of serum PEDF level in CKD patients may be related to the renal function impairment.

Key words: epithelial derived factor; diabetes mellitus; chronic kidney disease

糖尿病导致的慢性肾脏疾病(CKD)是临床较为常见的疾病,相关研究显示 CKD 的发生率可达 145/100 000 以上,且近年来呈现明显上升趋势^[1-2]。细胞生物学分子在影响肾脏疾病的发生、发展中发挥了重要的作用,相关生物学分子可通过影响肾脏血管血流动力学、加剧过氧化损伤等病理过程,进而促进 CKD 的发生、发展^[3-4]。血清上皮衍生因子(PEDF)可加剧细胞炎性因子对肾小球基底膜的损伤,进而促进肾单位代偿功

能的下降,导致肾小球滤过功能损伤^[5-6]。现探讨 PEDF 的异常表达及其与 CKD 患者病情之间的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2015 年 12 月该院确诊的 140 例 CKD 患者,根据患者尿蛋白排泄率分为:尿蛋白正常组 77 例(尿蛋白排泄率小于 $20 \mu\text{g}/\text{min}$),尿蛋白阳性组 63 例($\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$),另选择同期该院 50 例健康体检者作为健康对

^{*} 基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2014FFB02020)。

作者简介:杨俊,男,主治医师,主要从事内分泌疾病研究。△ 通信作者,E-mail:quellasweet@163.com。

照组。尿蛋白正常组 77 例,男 44 例,女 33 例,年龄 51~79 岁,平均年龄(68.1±8.5)岁,糖尿病平均病程(7.2±5.1)年,平均体质量指数(BMI)(23.8±1.4)kg/m²。尿蛋白阳性组 63 例,男 43 例,女 20 例,年龄 58~79 岁,平均年龄(67.4±9.3)岁,糖尿病平均病程(10.4±4.2)年,平均 BMI(23.6±1.8)kg/m²。健康对照组 50 例,男 27 例,女 23 例,年龄 46~79 岁,平均年龄(66.4±12.0)岁,平均 BMI(23.4±1.8)kg/m²。3 组研究对象的年龄、性别、BMI 等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)糖尿病患者的诊断依据 1999 年世界卫生组织糖尿病专业委员会制定的诊断标准^[7]。①空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L。②随机血糖大于或等于 11.1 mmol/L。③OGTT 2 h 血糖值大于或等于 11.1 mmol/L。上述 3 条任何一条满足即可确诊。(2)CKD 诊断标准参考《内科学(8 版)》标准。(3)患者年龄小于或等于 79 岁。(4)获得研究对象的知情同意。

1.2.2 排除标准 (1)近期内伴有全身感染性疾病的患者。(2)肿瘤疾病患者。(3)糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷患者。(4)原发性肾脏疾病、高血压性肾病患者。(5)既往具有肾脏病手术病史患者。

1.3 检测方法 清晨采集所有研究对象的空腹静脉血,血清按照 10 000 r/min 的离心速度进行离心分离,-20℃保存待测,采集标本后 1 周内检测空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、PEDF,采用瑞士罗氏全自动生化分析仪 E170 模块进行检测,检测试剂盒购自上海泰康生物科技有限公司。具体检测方法参照试剂盒说明书,试

剂盒内配有质控血清或质控标准品,所有操作严格按照操作说明完成。

1.4 观察指标 比较各组研究对象的 FPG、HbA1c、Scr、BUN、肾小球滤过率(GFR)等水平。

1.5 统计学处理 采用 SAS10.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,3 组间比较使用方差检验;相关性分析采用直线相关分析法; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象血清 PEDF 水平结果比较 尿蛋白正常组和尿蛋白阳性组患者血清 PEDF 水平均显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);尿蛋白阳性组患者血清 PEDF 水平高于尿蛋白正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组研究对象血清 PEDF 水平结果比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	例数(<i>n</i>)	PEDF(mg/L)	<i>F</i>	<i>P</i>
健康对照组	50	2.57±0.32	29.664	<0.001
尿蛋白正常组	77	3.52±0.78		
尿蛋白阳性组	63	5.04±1.13		

2.2 3 组研究对象的血糖、肾功能等指标结果比较 尿蛋白正常组和尿蛋白阳性组患者 FPG、HbA1c、Scr、BUN 水平均显著高于健康对照组,GFR 低于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);尿蛋白阳性组患者 FPG、HbA1c、Scr、BUN 水平高于尿蛋白正常组,GFR 低于尿蛋白正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组研究对象的血糖、肾功能等各指标结果比较($\bar{x}\pm s$)						
组别	例数(<i>n</i>)	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	GFR(mL/min)
健康对照组	50	4.48±0.49	5.47±0.42	67.41±12.48	4.61±1.20	118.90±3.90
尿蛋白正常组	77	8.22±1.56	8.50±1.66	69.33±14.90	8.48±1.93	108.70±6.20
尿蛋白阳性组	63	8.50±1.74	8.74±1.94	89.67±16.05	8.72±2.20	94.10±5.60
<i>F</i>		31.209	28.776	17.402	34.098	21.561
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 CKD 患者各指标的相关性分析 CKD 患者血清 PEDF 水平与 FPG、HbA1c 无明显的相关性($P>0.05$),血清 PEDF 水平与 Scr、BUN 呈显著的正相关性($P<0.05$),血清 PEDF 水平与患者 GFR 呈显著的负相关性($P<0.05$)。见表 3。

表 3 CKD 患者血清 PEDF 与血糖、肾功能各指标的相关性					
PEDF	FPG	HbA1c	Scr	BUN	GFR
<i>r</i>	0.161	0.089	0.514	0.447	-0.392
<i>P</i>	0.318	0.334	<0.01	0.007	0.014

3 讨论

糖尿病导致的长期高渗、高血糖损伤,可导致肾小球基底膜氧化应激损伤,促进基底膜的代偿性增生增厚,是诱发 CKD

的重要原因。感染性疾病史、长期血糖控制不佳及遗传易感因素等,可促进 CKD 的发生、发展,特别是年龄大于 55 岁的糖尿病患者,CKD 的发病率可较普通人群上升 2~3 倍^[8-9]。目前对 CKD 患者的临床预后缺乏有效的评估手段,虽然血清 Scr、BUN 等肾功能指标可评估肾脏代偿功能,但相关指标在评估早期 CKD 患者病情变化的灵敏度较低,不足 35%,且上述指标检测需做病理学穿刺,属于有创检查,费用较高,难以普遍开展^[10]。

血清 PEDF 生物学分子检测较为简便,短期内可反复测量。血清 PEDF 由巨噬细胞分泌,结构上包含多个可结合糖蛋白的配体区域,可通过诱导肾小管、肾小球基底膜炎性细胞的浸润,增强巨噬细胞、中性粒细胞、单核细胞的活性,促进患者肾脏的炎性损伤;同时 PEDF 可以诱导巨噬细胞、中性粒细胞分泌白细胞介素-6(IL-6),进而促进滤过膜的破坏和损伤,造

成蛋白尿^[11-12]。有研究探讨了 CKD 患者血清的细胞炎性因子,认为高水平细胞炎性因子可促进病情进展,加剧蛋白尿,但缺乏对 PEDF 的探讨。

本研究表明,糖尿病致使 CKD 患者血清 PEDF 的表达明显上升,高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明 PEDF 可能参与了 CKD 的发生、发展。PEDF 可通过诱导下游细胞炎性因子 IL-6 及白细胞介素-10(IL-10)等浸润,加剧肾小球或肾脏滤过膜的损伤,导致滤过膜通透性增加,蛋白尿的出现。

Mirajkar 等^[13]通过回顾性分析了 82 例 CKD 患者临床资料,发现病例组患者血清 PEDF 较健康对照人群上升 35% 以上,与本研究结论较为一致。本研究结果显示,尿蛋白阳性组患者 PEDF 表达进一步上升,高于尿蛋白正常组和健康对照组,提示 PEDF 表达与 CKD 患者的肾小球滤过膜损伤具有一定的相关性。FPG、HbA1c、Scr、BUN 水平是评估肾损伤的指标,CKD 患者特别是尿蛋白阳性组患者血清 FPG、HbA1c、Scr、BUN 水平明显上升,提示肾脏代偿功能下降;而 GFR 明显下降,说明肾脏滤过功能不足。相关分析表明, PEDF 与 CKD 患者的血糖代谢指标关系不明显,而与 Scr、BUN 水平呈显著的正相关性,与 GFR 呈显著的负相关性($P<0.05$),进一步提示 PEDF 与肾功能的密切关系。但 Jia 等^[14]的研究并未发现 PEDF 与 BUN 等肾功能指标的关系,与本研究的结论存在一定的差别,可能与随访时间不同、指标检测方法不统一等有关。

综上所述,CKD 患者血清 PEDF 表达明显上升,并与蛋白尿的出现具有一定的相关性。本研究的局限性:(1)缺乏诊断学价值的探讨。(2)对不同临床分期的 CKD 分层分析不足。

参考文献

[1] 赵青,万毅刚,王朝俊,等.慢性肾脏病肾组织炎症信号通路 p38MAPK 的调节机制及中药的干预作用[J].中国中药杂志,2012,37(12):1700-1704.

[2] 杨茜.急性肾损伤进展为慢性肾脏病的机制[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2016,25(3):274-278.

[3] 裴小华,赵卫红.早期肾损伤评估指标的研究进展[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2012,6(22):7355-7357.

[4] 刘旭,刁宗礼,刘文虎.慢性肾脏疾病肾脏损伤生物标志物的研究进展[J].临床和实验医学杂志,2015,25(20):1743-1746.

[5] 田磊,牟姗.急性肾损伤后慢性肾脏病的研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(8):741-743.

[6] 秦影,李冰.肾小管损伤标志物在糖尿病肾病中的研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2016,17(6):560-561.

[7] Klein OL, Aviles-Santa L, Cai J, et al. Hispanics/latinos with type 2 diabetes have functional and symptomatic pulmonary Impairment mirroring kidney microangiopathy: findings from the hispanic community health study/study of latinos (HCHS/SOL)[J]. Diabetes Care, 2016, 9(2):161-170

[8] 刘红,孙伟,万毅刚,等.慢性肾脏病肾组织炎症信号通路 NF- κ B 的调节机制及中药的干预作用[J].中国中药杂志,2013,38(24):4246-4251.

[9] 李军辉,汪年松.糖尿病合并急性肾损伤的研究进展[J].上海医学,2013,36(3):263-266.

[10] Domingos MA, Moreira SR, Gomez L, et al. Urinary retinol-binding protein: relationship to renal function and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease [J]. PLoS One, 2016, 11(9):162-168.

[11] 葛永纯,谢红浪,徐峰,等.正常白蛋白尿糖尿病患者的临床表现及肾组织损伤[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2016,25(3):201-207.

[12] 段晓星.老年慢性肾脏病并发急性肾损伤的临床特点分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(3):251-252.

[13] Mirajkar N, Bellary S, Ahmed M, et al. The impact of bariatric surgery on estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study [J]. Surg Obes Relat Dis, 2016, 4(1):155-159.

[14] Jia YL, Sun Y, Weng L, et al. Low molecular weight fucoidan protects renal tubular cells from injury induced by albumin overload[J]. Sci Rep, 2016, 6(4):103-106.

(收稿日期:2017-01-18 修回日期:2017-03-01)

(上接第 1852 页)

平均血小板体积的临床分析[J].心脑血管病防治,2013,13(6):497-498.

[7] 黄芝,汤步阳,常琳,等.平均血小板体积变化与 2 型糖尿病和糖尿病肾病的关系[J].临床医学,2014,39(1):58-60.

[8] Kemal-Turker U, Recep D, Fatih S, et al. Evaluation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and blood glucose regulation: a marker for atherosclerosis[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(4):955-961.

[9] Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, et al. Correlation between mean platelet volume and fasting plasma glucose levels in prediabetic and normoglycemic individuals[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12(1):1-7.

[10] Shah B, Sha D, Xie D, et al. The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: the national health and nutrition examination Survey, 1999 - 2004 [J]. Diabetes Care, 2012, 35(5):1074-1078.

[11] 李金密,陈开春,陈伟,等.2 型糖尿病患者血小板平均体积变化及其意义[J].重庆医学,2013,42(15):1742-1744.

[12] 许文亮,惠波,武越.2 型糖尿病伴冠心病患者平均血小板体积的影响因素研究[J].心肺血管病杂志,2013,32(3):286-290.

(收稿日期:2017-01-11 修回日期:2017-03-02)