

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 24. 004

尿 TGF- β_1 、8-OHdG 检测在早期糖尿病肾病中的应用价值*

冒艳阳¹, 杨侠宇¹, 魏 杰¹, 冯 健¹, 郭正勇^{2△}

南京梅山医院:1. 检验科;2. 肾内科, 江苏南京 210039

摘 要:**目的** 探讨尿转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 及 8-羟基脱氧鸟嘌呤(8-OHdG)检测在早期糖尿病肾病(DN)中的应用价值。**方法** 选取 2019 年 1—11 月该院收治的 2 型糖尿病患者 120 例作为研究对象,根据尿微量清蛋白与肌酐比值(ACR)将其分为 3 组,分别为正常蛋白尿组(ACR<30 mg/g)、微量蛋白尿组(30 mg/g≤ACR<300 mg/g)、大量蛋白尿组(ACR≥300 mg/g)。另选取同期 30 例健康体检者作为对照组。比较各组 TGF- β_1 、8-OHdG、ACR、血肌酐水平及 TGF- β_1 、8-OHdG 单独与联合检测的阳性率。**结果** 与对照组比较,微量蛋白尿组、大量蛋白尿组 ACR 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。正常蛋白尿组、微量蛋白尿组、大量蛋白尿组 TGF- β_1 、8-OHdG 水平高于对照组,且随尿蛋白水平的增加 TGF- β_1 、8-OHdG 水平呈递增趋势,各组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组中 TGF- β_1 、8-OHdG 联合检测的阳性率均高于 TGF- β_1 、8-OHdG 单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 尿 TGF- β_1 、8-OHdG 检测能够较灵敏地反映 DN 患者早期肾损害,两者联合检测在 DN 早期筛查中具有一定价值,值得临床推广应用。

关键词: 糖尿病肾病; 转化生长因子- β_1 ; 8-羟基脱氧鸟嘌呤; 尿微量清蛋白与肌酐比值

中图法分类号: R446. 6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)24-3565-04

Application value of urine TGF- β_1 and 8-OHdG detection in early diabetic nephropathy*

MAO Yanyang¹, YANG Xiayu¹, WEI Jie¹, FENG Jian¹, GUO Zhengyong^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Nephrology, Nanjing Meishan Hospital, Nanjing, Jiangsu 210039, China

Abstract: Objective To explore the application value of urine transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) and 8-hydroxydeoxyguanine (8-OHdG) in early diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 120 patients with type 2 diabetes admitted to the hospital from January to November 2019 were selected as the research objects. According to the ratio of microalbuminuria to creatinine (ACR), they were divided into 3 groups: normal albuminuria group (ACR<30 mg/g), microalbuminuria group (30 mg/g≤ACR<300 mg/g) and large albuminuria group (ACR≥300 mg/g). Another 30 healthy people underwent physical examination in the same period were selected as the control group. The TGF- β_1 , 8-OHdG, ACR, serum creatinine levels and the positive rates of TGF- β_1 and 8-OHdG detected alone or in combination were compared. **Results** Compared with the control group, the ACR level in microalbuminuria group and large albuminuria group was significantly increased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of TGF- β_1 and 8-OHdG in normal albuminuria group, microalbuminuria group and large albuminuria group were higher than those in control group, and the levels of TGF- β_1 and 8-OHdG showed an increasing trend with the increase of albuminuria level, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The positive rate of combined detection of TGF- β_1 and 8-OHdG in each group was higher than that of TGF- β_1 and 8-OHdG alone detection, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Urine TGF- β_1 and 8-OHdG detection can sensitively reflect the early renal damage in patients with DN. The combined detection of the two indexes has a certain value in the early screening of DN and is worthy of clinical application.

Key words: diabetic nephropathy; transforming growth factor- β_1 ; 8-hydroxydeoxyguanine; ratio of microalbuminuria to creatinine

随着糖尿病患病率的上升,糖尿病肾病(DN)的患病率也逐渐增加^[1]。糖尿病患者一旦肾脏受损,病变将持续存在且不可逆转,因此早期发现、早期治疗非常重要。根据 Mogensen 分期标准,将 DN 分为 5

* 基金项目:江苏省南京市卫生科技发展专项资金项目(YKK18224)。

作者简介:冒艳阳,女,主管技师,主要从事临床免疫检验研究。△ 通信作者, E-mail: gzy270270@163. com。

期:Ⅰ期为正常蛋白尿期,即尿微量清蛋白与肌酐比值(ACR)<30 mg/g,表现为肾小球肥大,肾小球滤过率升高,无肾脏病理组织学改变;Ⅱ期为间断微量蛋白尿期;Ⅲ期为持续微量蛋白尿期;Ⅳ期为大量蛋白尿期;Ⅴ期是尿毒症期。KDIGO 指南^[2]将 ACR≥30 mg/g 作为 DN 早期筛查和诊断的标准之一,但当糖尿病患者 ACR≥30 mg/g 时,其 Mogensen 分期已达到Ⅱ期及以上。因此,研究 DN 早期诊断的敏感标志物尤为重要。近年来,有学者将尿转化生长因子-β₁ (TGF-β₁)、8-羟基脱氧鸟嘌呤(8-OHdG)作为 DN 疗效评价的指标^[3-4],并得到临床的广泛认可。本研究旨在探讨 TGF-β₁ 及 8-OHdG 检测在 DN 早期诊断中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1—11 月本院收治的 2 型糖尿病患者 120 例作为研究对象,所有患者均符合 2 型糖尿病的相关诊断标准。根据 ACR 将 2 型糖尿病患者分为 3 组,分别为正常蛋白尿组(ACR<30 mg/g)、微量蛋白尿组(30 mg/g≤ACR<300 mg/g)、大量蛋白尿组(ACR≥300 mg/g)。正常蛋白尿组 36 例,男 20 例、女 16 例,平均年龄(52.53±10.67)岁;微量蛋白尿组 44 例,男 24 例、女 20 例,平均年龄(51.50±11.83)岁;大量蛋白尿组 40 例,男 26 例、女 14 例,平均年龄(53.76±12.21)岁。另选取同期 30 例健康体检者作为对照组,男 17 例、女 13 例,平均年龄(54.46±12.14)岁。排除标准:(1)合并心、肝功能不全;(2)合并严重脑血管病;(3)合并糖尿病酮症酸中毒、感染、发热;(4)合并出血性或凝血性疾病;(5)妊娠期及哺乳期妇女。各组年龄、性别等一般资料比较,差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 采用瑞士罗氏公司生产的 Cobas E 602 全自动电化学发光分析仪检测尿 TGF-β₁、8-OHdG 水平,试剂由上海雅吉生物科技有限公司提供。采用美国贝克曼库尔特公司生产的 AU5821 全自动生化分析仪检测血肌酐(Scr)、尿微量清蛋白、尿肌酐水平,试剂由美国贝克曼库尔特公司提供。

1.3 方法 收集所有研究对象 24 h 尿,准确记录尿量,混匀后留取 10 mL 采用酶联免疫吸附试验检测 TGF-β₁、8-OHdG 水平,这两项检测结果均用相应尿肌酐予以校正,参考范围:TGF-β₁≤8.5 pg/μmol;8-OHdG≤36.2 ng/mg。采用散射比浊法检测尿微量清蛋白,酶法检测尿肌酐,根据尿微量清蛋白、尿肌酐水平计算 ACR。所有研究对象在禁食 8 h 后采集清晨空腹静脉血 3 mL 于分离胶促凝采血管中,离心后血清用于检测 Scr。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据分析。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,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组检测指标水平比较 与对照组比较,微量蛋白尿组、大量蛋白尿组 ACR 水平明显升高,差异有统计学意义(P<0.05)。正常蛋白尿组、微量蛋白尿组、大量蛋白尿组 TGF-β₁、8-OHdG 水平高于对照组,且随尿蛋白水平的增加 TGF-β₁、8-OHdG 水平呈递增趋势,各组间比较,差异均有统计学意义(P<0.05)。大量蛋白尿组 Scr 水平高于正常蛋白尿组、微量蛋白尿组和对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

表 1 各组检测指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TGF-β ₁ (pg/μmol)	8-OHdG(ng/mg)	ACR(mg/g)	Scr(μmol/L)
大量蛋白尿组	40	35.62±15.37* [▲]	70.53±18.32* [▲]	308.25±95.18* [▲]	121.91±31.26* [▲]
微量蛋白尿组	44	23.74±14.65* [#]	35.74±12.63* [#]	126.54±60.42* [#]	77.62±22.65
正常蛋白尿组	36	16.17±12.84*	24.36±7.71*	24.19±8.66	72.18±12.47
对照组	30	10.61±6.05	12.87±5.34	7.52±1.21	60.54±10.23

注:与对照组比较,*P<0.05;与正常蛋白尿组比较,[#]P<0.05;与微量蛋白尿组比较,[▲]P<0.05。

2.2 各组 TGF-β₁、8-OHdG 阳性率比较 各组中 TGF-β₁、8-OHdG 联合检测的阳性率均高于 TGF-β₁、8-OHdG 单独检测,差异有统计学意义(P<0.05)。微量蛋白尿组、大量蛋白尿组 TGF-β₁、8-OHdG 单独检测及联合检测的阳性率均高于正常蛋白尿组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

表 2 各组 TGF-β₁、8-OHdG 阳性率比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	TGF-β ₁ 阳性率	8-OHdG 阳性率	TGF-β ₁ + 8-OHdG 阳性率
大量蛋白尿组	40	33(82.5)	32(80.0)	38(95.0)
微量蛋白尿组	44	36(81.8)	33(75.0)	40(90.9)

续表 2 各组 TGF-β₁、8-OHdG 阳性率比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	TGF-β ₁ 阳性率	8-OHdG 阳性率	TGF-β ₁ + 8-OHdG 阳性率
正常蛋白尿组	36	15(41.7)	12(33.3)	19(52.8)
χ^2		19.665	21.492	26.354
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:当 TGF-β₁ 与 8-OHdG 中有 1 项为阳性则判断联合检测为阳性。

3 讨论

DN 作为糖尿病常见的微血管并发症之一,其患病率已超过慢性肾小球肾炎,成为我国终末期肾脏病

的首要病因^[5-6]。微量清蛋白尿是 DN 早期的主要临床表现,也是 DN 患者心血管疾病发生的独立危险因素^[7],但目前尚无有效药物能完全消除蛋白尿,因此,积极寻找早期 DN 的诊断标志物将有利于 DN 的预防及治疗。

Scr 是临床常用的反映肾脏滤过功能的指标之一,其特异度高,但灵敏度低,多用于评估中晚期肾损伤^[8-9]。本研究结果显示,大量蛋白尿组 Scr 水平高于正常蛋白尿组、微量蛋白尿组和对照组,但正常蛋白尿组、微量蛋白尿组与对照组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示 Scr 水平在晚期 DN 中明显升高,但在早期 DN 中水平变化不明显,不能灵敏地反映早期肾损伤。ACR 是公认的 DN 诊断及筛查的重要指标之一,已广泛应用于临床工作,但在本研究中,正常蛋白尿组 ACR 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示 ACR 在 DN 正常蛋白尿期的诊断中具有一定局限性。

既往研究显示,TGF- β_1 、8-OHdG 在评价 DN 治疗效果方面优于尿微量清蛋白^[10],但其能否作为 DN 早期筛查的指标,目前相关研究较少。TGF- β_1 是 TGF 家族成员之一,在肾组织中表达水平最高,其主要功能是调节细胞外基质的形成,包括促进系膜细胞、肾小球上皮细胞等细胞外基质的合成,并抑制基质降解酶,阻止细胞外基质降解;同时,TGF- β_1 还能刺激肾小球系膜细胞转化为肌成纤维细胞,进而合成、分泌间质胶原,是早期肾脏纤维化的标志物之一。有研究证实,高糖、糖基化终末产物、肾小球内压升高均可诱导体外培养的人肾小球系膜细胞发生过度增殖并上调 TGF- β_1 水平^[11]。有研究发现,TGF- β_1 水平与尿蛋白定量之间存在正相关^[12]。本研究显示,正常蛋白尿组、微量蛋白尿组、大量蛋白尿组 TGF- β_1 水平均高于对照组,且随尿蛋白水平的增加 TGF- β_1 水平呈递增趋势,提示其可用于评估肾损伤,且其水平变化与肾损伤的严重程度有关。8-OHdG 是活性氧自由基攻击 DNA 分子中鸟嘌呤碱基第 8 位碳原子而产生的一种氧化性加合物,其作为反映内源性因素对 DNA 氧化损伤作用的生物标志物,可评估体内氧化损伤程度和氧自由基水平^[13]。氧化应激是 DN 发病机制之一,在 DN 患者中,体内抗氧化酶表达受到抑制,产生的活性氧和超氧自由基增多,造成肾脏间质细胞 DNA 损伤和凋亡^[14]。此外,因为 8-OHdG 不受饮食影响,尿液中 8-OHdG 水平稳定性高,放置时间长短不影响检测结果,故 8-OHdG 水平检测可较好地反映氧化应激参与 DN 的发生、发展情况^[15-16]。本研究结果显示,正常蛋白尿组、微量蛋白尿组、大量蛋白尿组 8-OHdG 水平均高于对照组,且随尿蛋白水平的增加 8-OHdG 水平呈递增趋势,说明在 DN 患者中存

在 DNA 氧化损伤,且损伤程度随病情进展而加重。

进一步分析各组 TGF- β_1 、8-OHdG 的阳性率,结果显示,TGF- β_1 、8-OHdG 联合检测的阳性率明显高于单个指标,提示将 TGF- β_1 、8-OHdG 联合检测的结果用于诊断 DN 将可减少漏诊率,能有效反映 DN 患者早期肾脏纤维化和氧化应激水平,可为 DN 早期干预提供重要的理论依据。

综上所述,尿 TGF- β_1 、8-OHdG 检测能够较灵敏地反映 DN 患者早期肾损害,两者联合检测在 DN 早期筛查中具有一定价值,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906.
- [2] KASISKE B L, WHEELER D C. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease foreword[J]. Kidney Int Suppl, 2013, 3(1): 2-10.
- [3] 石小霞. α -硫辛酸联合海昆肾喜胶囊对糖尿病肾病患者氧化应激和肾功能的影响[J]. 河南医学研究, 2018, 27(23): 4293-4294.
- [4] 谭素湘, 陈国姿, 陈思诺, 等. 肾康颗粒对 CKD 患者 TGF- β_1 、miR-21 表达及肾功能的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(5): 391-394.
- [5] 魏晓, 欧三桃. 综合防治, 延缓进展: 2014 年版《中国糖尿病肾病防治专家共识》解读[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(1): 1-3.
- [6] BRAGG F, HOLMES M V, IONA A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China[J]. JAMA, 2017, 317(3): 280-289.
- [7] 吕春风, 于珮. 随机尿白蛋白可预测 2 型糖尿病患者心血管事件、糖尿病肾病及死亡风险[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 5(12): 759-761.
- [8] PASALA S, CARMODY J B. How to use serum creatinine, cystatin C and GFR[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2017, 102(1): 37-43.
- [9] 魏杰, 王志国, 朱诚, 等. β_2 -MG、HbA1c 和 CysC 检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(10): 1363-1364.
- [10] 郭正勇, 许洪涛, 朱微. 不同剂量氯沙坦对糖尿病肾病患者尿 TGF- β_1 及 8-OHdG 的影响[J]. 安徽医学, 2016, 37(5): 509-512.
- [11] WANG Y, LIU D, ZHAO H, et al. Cordyceps sinensis polysaccharide CPS-2 protects human mesangial cells from PDGF-BB-induced proliferation through the PDGF/ERK and TGF- β_1 /Smad pathways[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 382(2): 979-988.
- [12] 任荣, 莫颖, 张静, 等. 血、尿 Smad2 和 TGF- β_1 与 IgA 肾病尿蛋白及内生肌酐清除率之间关系的研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(5): 795-798. (下转第 3573 页)

3 讨 论

本次调查以公众对 COVID-19 健康教育信息需求、COVID-19 相关知识、态度和行为表现为主要内容,着重分析重庆市涪陵区居民对 COVID-19 相关知识的认知及其影响因素。调查结果显示,调查对象 COVID-19 相关知识认知情况较好,77.99% 的调查对象具有高认知水平,与齐晔等^[1]、郑建盛等^[2]的调查结果基本一致。其中 COVID-19 流行病学特征知晓率较高(87.67%),但 COVID-19 的防护知识知晓率和临床表现知晓率较低(分别为 37.97% 和 20.76%),这反映出调查对象对 COVID-19 的认知并不全面。在防护知识知晓方面,有 25.98% 的调查对象认为熏醋、喝板蓝根冲剂可以预防 COVID-19,这可能是由于网络不实信息的传播及严重急性呼吸综合征流行期间形成的老旧观念导致的,提示在传播核心知识时也应注意加大辟谣力度,注重核心知识的科学性、时效性;绝大多数调查对象(96.38%)知道戴口罩可以有效预防 COVID-19,但有 46.18% 的调查对象不知道脱戴口罩时应尽量避免触摸口罩外侧,这可能是口罩使用注意事项方面的宣传力度和深度不够导致的,由于戴口罩是预防 COVID-19 的重要措施,提示各相关部门应加大口罩使用注意事项的宣传力度。在临床表现知晓方面,绝大多数调查对象(99.25%)知道 COVID-19 临床表现有发热、乏力、干咳,但有 52.78% 的调查对象不知道 COVID-19 临床表现有鼻塞、流涕、咽痛,有 60.00% 的调查对象不知道 COVID-19 临床表现有肌肉酸痛,有 63.58% 的调查对象不知道 COVID-19 临床表现有腹泻,由于知晓临床表现是促进人群及时就医的重要措施,提示应对 COVID-19 临床表现相关知识加大宣传力度。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,女性、居住在城市、文化程度越高、教师或医务人员、过去 1 年个人年收入越高是 COVID-19 相关知识认知水平高的主要影响因素。可能原因如下:(1)如今网络科技发达,各种社交软件,如微信、微博、抖音等受众广大,且在疫情期间因实施隔离措施,居民使用电子产品及浏览社交软件的频率增加。相关研究表明,参与网络教育的女性相比男性,具有参与学习时长更长、观看视

频次数更多、浏览课程次数更多的学习行为^[3]。(2)与农村相比,城市具有更多的医疗卫生和教育资源,农村居民接受健康教育相对较少。(3)教师和医务人员属于文化程度较高的群体,而文化程度越高,COVID-19 相关知识认知水平越高^[4-6]。(4)经济条件越好,能享受的各项资源越丰富,接受健康教育的渠道更多。上述结论提示在接下来的疫情防控工作中应针对男性、农村居民、文化程度较低及收入较低人群加强健康教育宣传,提高其对 COVID-19 的认知程度,帮助其改善行为方式^[7]。

本研究使用网络调查,有效避免了疫情期间的传染风险,可在短时间内获得大量的研究样本。本研究也存在一定局限性,由于是基于网络邀请的非随机抽样,会造成一定的选择偏倚,导致样本对全人群的代表性不足。老年人群参与网络调查人数较少,调查结果可能被高估,导致结论的推广受到一定限制。

参考文献

- [1] 齐晔,陈刘欢,张栗,等. 新型冠状病毒肺炎的公众认知、态度和行为研究[J]. 热带医学杂志,2020,20(2):145-149.
- [2] 郑建盛,张彦丰,许莹,等. 社区居民新型冠状病毒肺炎防治健康素养与健康教育需求调查[J]. 中国公共卫生,2020,36(2):160-164.
- [3] 杨国龙. 网络教育学习者学习行为差异化研究[D]. 北京:北京邮电大学,2019.
- [4] 朱银潮,冯宏伟,罗颖芝,等. 宁波市居民新型冠状病毒肺炎知信行调查[J]. 预防医学,2020,32(3):230-234.
- [5] 罗芳,赖石凤,彭文慧,等. 广东省部分城乡居民新型冠状病毒肺炎知信行的调查研究[J]. 广东药科大学学报,2020,36(2):159-164.
- [6] 王琳,焦方方,郭丽娜,等. 社区居民新型冠状病毒肺炎防护知识现状及影响因素[J]. 护理研究,2020,34(5):762-764.
- [7] 郑颖来,梁辑,杨斌,等. 基于理性行动理论的健康教育对痛风性肾病患者知识、态度和行为改变的作用[J]. 中国健康教育,2019,35(7):654-657.

(收稿日期:2020-04-13 修回日期:2020-10-08)

(上接第 3567 页)

- [13] AVIN K G, CHEN N X, ORGAN J M, et al. Skeletal muscle regeneration and oxidative stress are altered in chronic kidney disease [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0159411.
- [14] 张秀华,曹式丽. 糖尿病肾病的发病机制研究进展[J]. 医学综述,2019,25(6):1212-1216.
- [15] JIAN H, WEN J Y, PEI L, et al. Effect of exposure to

phthalates on association of polycyclic aromatic hydrocarbons with 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine [J]. Sci Total Environ, 2019, 691:378-392.

- [16] 张哲梅,张兴旺,周淑红,等. 2 型糖尿病肾病患者尿 8-羟基脱氧鸟苷水平检测的意义[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(13):1463-1465.

(收稿日期:2020-04-03 修回日期:2020-09-25)