

2 型糖尿病肾病患者血清 PEDF、CRP、IL-6 水平与尿白蛋白排泄率相关性分析

陈孝红, 李江, 高颖斐, 杨成凤
(昆明医科大学第二附属医院检验科, 云南昆明 650101)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 肾病患者血清色素上皮源因子 (PEDF)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 6 (IL-6) 水平变化及其与尿白蛋白排泄率的相关性。 **方法** 选取 30 例健康对照, 126 例 T2DM 患者, 依据 24 h 尿微量白蛋白排泄率 (UAER) 的高低将患者分为尿白蛋白排泄正常组 (NA) 45 例, 微量白蛋白增高, 尿蛋白定性阴性组 (MA) 50 例, 临床蛋白尿 (尿蛋白定性阳性, PR) 组 31 例。采用酶联免疫法检测血清 IL-6、PEDF 水平, 免疫比浊法检测血清 CRP, 免疫比浊法检测尿微量白蛋白。 **结果** T2DM 患者血清 PEDF、CRP、IL-6 水平显著高于健康对照组 ($P < 0.05$); MA 组患者血清 PEDF、CRP、IL-6 水平显著高于 NA 组 ($P < 0.05$); PR 组患者血清 PEDF、CRP、IL-6 水平显著高于 MA 组 ($P < 0.05$)。T2DM 患者血清 PEDF、CRP、IL-6 水平与尿微量白蛋白的排泄率成正相关。 **结论** 血清 PEDF、CRP、IL-6 水平在 T2DM 患者中显著增高, 并随尿白蛋白的严重程度而逐渐升高。血清 PEDF、CRP、IL-6 水平的升高可能参与了糖尿病肾病的发生和发展。

[关键词] 糖尿病肾病; 尿白蛋白; 色素上皮源因子; 白细胞介素

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 04 - 0121 - 03

Correlation between Serum PEDF, CRP, IL-6 and the Excretion Rate of Urinary Albumin in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy

CHEN Xiao-hong, LI Jiang, GAO Ying-fei, YANG Cheng-feng
(Clinical Lab, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the serum levels of PEDF, CRP, IL-6, and to analyze their correlation with the excretion rate of urinary albumin in patients with type 2 diabetic nephropathy. **Methods** ELISA was used to detect the serum levels of PEDF, IL-6 and immunoturbidimetry was used to detect the urinary albumin excretion, CRP in 30 healthy controls and 126 type 2 diabetic patients, including 45 with normal urinary albumin excretion rate (NA group), 50 with microalbuminuria (MA, group), and 31 with over diabetic nephropathy (PR group). **Results** The serum levels of PEDF, CRP, IL-6 levels of patients in NA group, MA group and PR group were significantly higher than the control group ($P < 0.05$). The serum levels of PEDF, CRP, IL-6 were positively correlated with the excretion rate of urinary albumin. **Conclusions** Serum levels of PEDF, CRP, IL-6 significantly increase in type 2 diabetic patients, and the magnitude of PEDF, CRP, IL-6 is related to the severity of diabetic nephropathy. The increase of serum levels of PEDF, CRP, IL-6 may be involved in the development of diabetic nephropathy.

[Key words] Diabetic nephropathy; Albuminuria; PEDF; Interleukin

糖尿病肾病是最重要的糖尿病微血管并发症。有 30% ~ 40% 的糖尿病患者可并发糖尿病肾病。尽管强化控制高血糖、血压、血脂可以减少糖尿病

肾病风险, 但是仍有部分微量白蛋白尿的糖尿病患者进展为显性糖尿病肾病乃至终末期肾病。糖尿病肾病的确切机制不明。Brownlee M 提出, 高血糖导

[作者简介] 陈孝红 (1967~), 男, 云南宜良县人, 医学学士, 主任医师, 主要从事临床生物化学检验工作。

致内皮细胞线粒体活性氧簇 (ROS) 生成增多是糖尿病血管病变发病机制中的关键因素。近年发现的色素上皮源因子 (PEDF) 是一种具有抗氧化活性的多功能丝氨酸蛋白酶抑制剂, 具有潜在的促神经分化活性、抗新生血管形成和抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞外基质沉积等保护性作用。另外, 炎性介质的存在也促进了糖尿病肾病的发生和发展^[4]。因此, 分析糖尿病肾病患者血清 PEDF、CRP、IL-6 水平的变化可为其在糖尿病肾病发生发展中的作用提供重要信息。

1 对象与方法

1.1 对象

选取昆明医科大学第二附属医院 2010 年 8 月至 2012 年 9 月 T2DM 患者 126 例, 其中男 54 例, 女 72 例, 年龄 (57 ± 12) 岁, 糖尿病诊断符合 WHO 1998 年的标准。根据 24 h 尿白蛋白排泄率 (UAER) 将糖尿病患者分为 3 组: 正常白蛋白尿组 (UAER < 20 μg/min, 尿蛋白定性阴性, NA 组) 45 例; 微量白蛋白尿组 (UAER 20 ~ 200 μg/min, 尿蛋白定性阴性, MA 组) 50 例; 临床蛋白尿组 (UAER > 200 μg/min, 尿蛋白定性阳性, PR 组) 31 例。健康对照组 30 例 (男 14 例, 女 16 例), 排除糖调节异常, 并且 UAER < 20 μg/min。所选患者均排除糖尿病急性并发症糖尿病酮症酸中毒, 高渗非酮症昏迷, 泌尿系感染, 严重的心、肝、肾功能不全, 以及恶性肿瘤、风湿性疾病等系统性疾病。

1.2 方法

1.2.1 血清 CRP、IL-6、PEDF 检测 空腹静脉血, 分离血清。采用酶联免疫法检测血清 IL-6、PEDF。免疫比浊法检测血清 CRP。

1.2.2 尿微量白蛋白排泄率 收集 24 h 尿液, 甲苯防腐, 2℃ ~ 8℃ 冰箱保存, 测量 24 h 尿量, 免疫比浊法检测尿白蛋白浓度。计算尿微量白蛋白排泄率 (UAER)。

$$\text{UAER} (\mu\text{g}/\text{min}) = \frac{\text{尿白蛋白浓度} \times 24 \text{ h 尿量}}{24 \times 60}$$

1.3 统计学处理

各组血清 PEDF、CRP、IL-6 水平以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用方差分析和 *q* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

对照组和糖尿病肾病组患者血清 PEDF、CRP、IL-6 水平比较, 见表 1。NA 组、MA 组、PR 组血清 PEDF 水平显著高于健康对照组 ($P < 0.01$), MA 组、PR 组显著高于 NA 组 ($P < 0.05$), PR 组显著高于 MA 组 ($P < 0.05$)。

NA 组、MA 组、PR 组血清 CRP 水平显著高于健康对照组 ($P < 0.01$), MA 组、PR 组显著高于 NA 组 ($P < 0.05$), PR 组显著高于 MA 组 ($P < 0.05$)。

NA 组、MA 组、PR 组血清 IL-6 水平显著高于健康对照组 ($P < 0.01$), MA 组、PR 组显著高于 NA 组 ($P < 0.05$), PR 组显著高于 MA 组 ($P < 0.05$)。

对照组与糖尿病各组血清血清 PEDF、CRP、IL-6 水平分布见图 1。从图 1 可以看出血清 PEDF、CRP、IL-6 浓度在 T2DM 患者中显著增高, 并随尿白蛋白的严重程度而逐渐升高。

患者血清 PEDF、CRP、IL-6 水平与尿白蛋白排泄率相关性, 患者血清 PEDF 水平与尿白蛋白排泄率呈正相关, $r = 0.86$ 。CRP 水平与尿白蛋白排泄率呈正相关, $r = 0.89$ 。IL-6 水平与尿白蛋白排泄率呈正相关, $r = 0.85$ 。

表 1 对照组、糖尿病肾病组患者检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of indexes between the control group and diabetic nephropathy groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	UAER(μg/min)	PEDF(mg/L)	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)
对照组	30	6.7 ± 4.6	2.75 ± 1.29	0.82 ± 0.62	8.94 ± 2.98
T2DM 组	126	398.5 ± 128.2	4.56 ± 3.01	2.21 ± 1.26	30.12 ± 7.99
NA 组	45	6.9 ± 4.3	3.82 ± 2.31*	1.56 ± 1.18*	22.86 ± 7.64**
MA 组	50	63.8 ± 49.6	4.86 ± 2.92**△	2.38 ± 1.71**△	29.56 ± 8.92**△
PR 组	31	1628.8 ± 302.4	5.78 ± 3.09**△▲	3.01 ± 1.98**△▲	38.98 ± 9.24**△▲

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 NA 组比较, △ $P < 0.05$; 与 MA 组比较, ▲ $P < 0.05$ 。

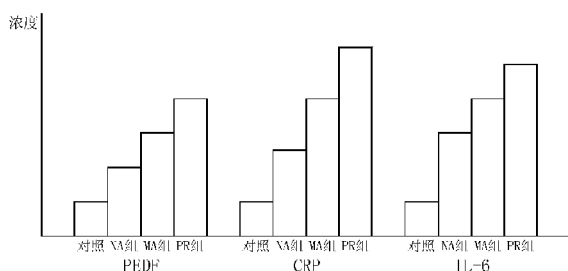


图 1 对照组与糖尿病各组血清 PEDF、CRP、IL-6 水平分布示意图

Fig. 1 The serum levels of PEDF, CRP and IL-6 in the control group and diabetic nephropathy groups

3 讨论

PEDF 与糖尿病血管并发症有关已被多个动物试验和临床研究证实^[1-3]。研究表明 PEDF 是糖尿病微血管病变的保护性因子。PEDF 作为糖尿病慢性并发症的保护性因子主要通过抗氧化机制发挥作用。PEDF 一方面通过抑制晚期糖基化终末产物 (AGE) 和血管紧张素 II (Ang II) 诱导的 NADPH 氧化酶的激活来减少 ROS 的生成, 并且还抑制其后 ROS 介导的 VEGF 的表达; 另一方面 PEDF 还可抑制 TNF- α 诱导 ROS 生成及其后的 NF- κ B 的激活和内皮细胞的 IL-6 的表达。PEDF 还可通过诱导磷酸化来激活细胞外信号调节激酶 (ERK1/2), 从而抑制 ROS 诱导的视网膜色素上皮细胞的死亡。

糖尿病患者由于糖、脂代谢紊乱的作用体内氧化应激增强, 机体处于慢性低度炎症状态, 肝脏 CRP 产生增多, 并且随着并发症的严重程度而逐渐增加^[3,4]。

IL-6 是与 T2DM 关系最为密切的炎症因子之一。IL-6 可直接刺激肾小球系膜细胞增生, 提示 IL-6 在 T2DM 发生、发展中发挥关键作用。在 T2DM 患者尿蛋白排泄率正常时, 血清 IL-6 水平即已有升高, 而 T2DM 微量蛋白尿患者, 血清的 sIL-6 水平高于 T2DM 正常蛋白尿组和健康对照组。IL-6 可能成为早期监测 DM 的有效指标之一, IL-6 在 T2DM 及其肾脏并发症的发生、发展中发挥了重要作用^[4,5]。

本研究显示 NA 组、MA 组、PR 组血清 PEDF

水平显著高于健康对照组 ($P < 0.01$), MA 组、PR 组显著高于 NA 组 ($P < 0.05$), PR 组显著高于 MA 组 ($P < 0.05$)。NA 组、MA 组、PR 组血清 CRP 水平显著高于健康对照组 ($P < 0.01$), MA 组、PR 组显著高于 NA 组 ($P < 0.05$), PR 组显著高于 MA 组 ($P < 0.05$)。NA 组、MA 组、PR 组血清 IL-6 水平显著高于健康对照组 ($P < 0.01$), MA 组、PR 组显著高于 NA 组 ($P < 0.05$), PR 组显著高于 MA 组 ($P < 0.05$)。并且血清 PEDF、CRP、IL-6 升高幅度一致, 提示 PEDF 在机体氧化应激增强的情况下随 CRP、IL-6 的升高而同步上调, 这可能是机体的一种保护性反应。

综上所述, 血清 PEDF、CRP、IL-6 水平在 T2DM 患者中显著升高, 并随白蛋白尿严重程度的增加而逐渐升高; 血清 PEDF、CRP、IL-6 水平升高可能参与了糖尿病肾病的发生和发展。

[参考文献]

- [1] 陈海冰, 贾伟平, 陆俊茜, 等. 2型糖尿病肾病患者血清色素上皮源因子水平的变化及意义[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(18): 1 230 - 1 223.
- [2] WANG J J, ZHANG S X, LU K, et al. Decreased expression of pigment epithelium-derived factors is involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 2005, 54: 243 - 250.
- [3] WANG J J, ZHANG S X, MOTT R, et al. Salutary effect of pigment epithelium-derived factor in diabetic nephropathy: evidence for antifibrogenic activities [J]. Diabetes, 2006, 55: 1 678 - 1 685.
- [4] YAMAGISHI S I, NAKAMURA K, MATSUI T, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) inhibits advanced glycation end product induced retinal vascular hyperpermeability by blocking reactive oxygen species-mediated vascular endothelial growth factor (VEGF) expression [J]. J Biol Chem, 2006, 281: 20 213 - 20 220.
- [5] 李旭光, 郭宏林, 上官改珍, 等. 2型糖尿病肾病患者血清 IL-18、IL-6、NO 与 ET 的水平变化 [J]. 陕西医学杂志, 2012, 3: 322 - 328.

(2014 - 02 - 01 收稿)