

2 型糖尿病肾病患者炎症反应相关因子检测与分析

李 震(泰山医学院第一教学医院检验科, 山东泰安 271000)

【摘要】 目的 探讨糖尿病肾病患者的血清 C 反应蛋白、可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)、白细胞介素-6(IL-6)和血清转化生长因子- β_1 (IGF- β_1)水平的变化在糖尿病肾病发生、发展中的作用。**方法** 将 98 例糖尿病肾病患者 24 h 尿微量清蛋白排泄率分为:无蛋白尿组(UAER <20 g/min, $n=32$)、微量蛋白尿组(UAER <290 g/min, $n=35$)和大量蛋白尿组(UAER >200 g/min, $n=31$)。观察各组患者 CRP、sIL-2R、IL-6 和 TGF- β_1 水平的变化,并与健康对照组($n=32$)进行比较。**结果** 无蛋白尿组、微量蛋白尿组及大量蛋白尿组的 CRP、sIL-2R、IL-6 及 TGF- β_1 水平均明显高于健康对照组($P<0.01$);微量蛋白尿组的 CRP、sIL-2R、IL-6 及 TGF- β_1 水平明显高于无蛋白尿组($P<0.05$);大量蛋白尿组的 CRP、sIL-2R、IL-6 及 TGF- β_1 水平明显高于微量蛋白尿组($P<0.01$)。**结论** 早期检测血清 CRP、sIL-2R、IL-6 及 TGF- β_1 水平的变化可以作为临床观察糖尿病肾病病情及判断糖尿病预后的参考指标。

【关键词】 糖尿病肾病; C 反应蛋白; 可溶性白细胞介素-2 受体; 白细胞介素-6; 转化生长因子- β_1

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.08.013 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)08-0922-02

Detection and analysis for inflammation-associated factors in patients with type 2 diabetic nephropathy LI Zhen (The First Teaching Hospital of Taishan Medical College, Taian, Shandong 270000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the significance of serum level changes of C-reactive protein(CRP), interleukin-2receptor(sIL-2R), interleukin-6 (IL-6) and transforming growth factor-beta 1 (TGF- β_1) in the patients with diabetic nephropathy. **Methods** 98 patients with diabetic nephropathy were divided in to three groups according to the excretion rate of urinary microalbumin in 24 hours. Group A: without alblminuria (UAER <20 g/min, $n=32$), Group B: microalbumin (UAER <200 g/min, $n=35$), Group C: high-grade proteinuria (UAER >200 g/min, $n=31$). The serum level changes of CRP, sIL-2R, IL-6 and TGF- β_1 from the three groups were observed and compared with 32 controls. **Results** Serum levels of CRP, sIL-2R, IL-6 and TGF- β_1 in the patients with diabetic nephropathy were significantly higher than those in controls ($P<0.01$). Serum levels of CRP, sIL-2R, IL-6 and TGF- β_1 in group B were significantly higher than those in group A ($P<0.05$). Serum levels of CRP, sIL-2R, IL-6 and TGF- β_1 in group C were significantly higher than those in group B ($P<0.01$). **Conclusion** Early detection of serum level changes of CRP, sIL-2R, IL-6 and TGF- β_1 might be helpful for the condition observation and prognostic judgment of patients with diabetic nephropathy.

【Key words】 diabetic nephropathy; CRP; sIL-2R; IL-6; TGF- β_1

糖尿病肾病(DN)是 2 型糖尿病(DM)微血管病变的主要并发症之一,其发病机制十分复杂,免疫功能的变化是其主要机制之一^[1]。为了及早明确 DN 的诊断及其肾损害的程度,临床上及早干预治疗,以减少糖尿病的致残率,本研究对 DN 不同时期患者炎症反应相关因子 C 反应蛋白(CRP)、可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)、白细胞介素-6(IL-6)和血清转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平进行检测,以了解炎症反应因子与 DN 之间的关系,为 DN 的早期诊断以及判断临床治疗效果提供新的参考依据。

1 材料与方法

1.1 对象 选择 2006 年 6~9 月在本院门诊和住院的 2 型糖尿病患者 98 例,均符合 WHO 诊断标准,其中男 51 例,女 47 例,年龄 40~78 岁,平均(57.5 $\pm$ 14.3)岁,病程 2~20 年。根据 24 h 尿清蛋白排泄率(UAER)将其分为 3 组:无蛋白尿组(UAER <20 g/min)32 例;微量蛋白尿组(20 g/min $<$ UAER <200 g/min)35 例;大量蛋白尿组(UAER >200 g/min)31 例。健康对照组 31 例,均为本院体检合格的健康人,其中男 19 例,女 12 例,平均年龄(56.2 $\pm$ 15.4)岁。以上各组均排除以下情况:心、肝、肺等重要器官疾病;其他内分泌疾病;恶性肿瘤;自身免疫性疾病或结缔组织疾病;近期创伤、手术史(6 个月内)。

各观察组的性别、年龄、病程、体重指数、血压等参数经检验差异无统计学意义($P>0.05$),均具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有对象均在清晨空腹抽取不抗凝静脉血 3 mL,采血前避免剧烈活动及应激等,血标本静置 1 h 左右(室温),3 500 r/min 离心 10 min 后分离血清,分装保存于-20℃待测。测定前置室温或冷水中复温,4℃ 3 500 r/min 离心 5 min,取上清液测定。

1.2.2 CRP、sIL-2R、IL-6 和 TGF- β_1 检测 采用双抗夹心 ELISA 法测定血清中 CRP、sIL-2R、IL-6 及 TGF- β_1 浓度。检测试剂盒由北京晶美生物工程公司提供。按说明书操作,并进行质量控制。酶标仪(瑞士帝肯公司 Rainbow 型)由专人操作,自动打印结果。

1.2.3 24 h 尿蛋白测定 收集 24 h 尿,采用磺柳酸比浊法测定 24 h 尿清蛋白含量,仪器为 721 分光光度计。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 12.0 统计软件包对数据进行分析,各数据均以($\bar{x}\pm s$)表示,各组间均数比较采用 t 检验。

2 结 果

2.1 CRP、sIL-2R、IL-6 和 TGF- β_1 水平比较 与健康对照组比较,无蛋白尿组、微量蛋白尿组及大量蛋白尿组的 CRP、sIL-

2R、IL-6 和 TGF-β₁ 水平均明显增高差异有统计学意义($P<0.01$);微量蛋白尿组的 CRP、sIL-2R、IL-6 和 TGF-β₁ 水平明显高于无蛋白尿组($P<0.05$);大量蛋白尿组的 CRP、sIL-2R、IL-6 和 TGF-β₁ 水平明显高于微量蛋白尿组($P<0.01$)。见表 1。

表 1 各组间 CRP, sIL-2R, IL-6 和 TGF-β ₁ 水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	sIL-2R(U/mL)	IL-6(ng/L)	TGF-β ₁ (μg/L)
无蛋白尿组	32	6.5±3.5	122.6±28.7	9.7±3.7	31.1±5.7
微量蛋白尿组	35	11.3±5.9▼	331.3±42.5▼	14.9±5.2▼	54.8±7.7▼
大量蛋白尿组	31	14.2±7.5▲▲	509.5±51.8▲▲	19.1±7.4▲▲	78.1±10.3▲▲
健康对照组	31	2.4±1.2▲	72.4±15.9▲	6.5±2.8▲	17.3±3.5▲

注:▲与无蛋白尿组、微量蛋白尿组及大量蛋白尿组比较 $P<0.01$;▲▲与微量蛋白尿组比较 $P<0.01$;▼与无蛋白尿组比较 $P<0.05$ 。

2.2 DN 患者 CRP、sIL-2R、IL-6 和 TGF-β₁ 水平与尿微量清蛋白相关分析 CRP、sIL-2R、IL-6 和 TGF-β₁ 水平与尿微量清蛋白呈显著正相关($r=0.62, 0.65, 0.63, 0.71, P<0.01$)说明随血清 CRP、sIL-2R、IL-6 和 TGF-β₁ 水平的升高,尿微量清蛋白水平也随之增高。

3 讨 论

DN 是糖尿病最严重时微血管并发症之一,其早期以肾小球损伤为主,而尿微量清蛋白是肾脏早期损伤的重要标志,其预后较差,发病机制十分复杂,有关本病的发生机制有不同的学说,但炎性细胞因子在 DN 的发病中起重要作用,炎性细胞因子可导致 DN 的发生,并在病情进展的整个过程中起重要作用。病理状态下,肾脏细胞可产生 CRP、TNF-α 和 IL-6 等多种炎性反应因子,这些因子又通过自分泌和旁分泌的方式使炎性反应效应不断扩大,引起炎性级联合反应。炎性反应可引发机体的氧化应激,使 LDL(低密度脂蛋白)氧化为 OX LDL,后者可以直接损伤肾小球内皮细胞,增加单核细胞对血管内皮的黏附和浸润^[2]。各种炎性细胞因子、黏附分子、趋化因子等明显增多,可促进单核细胞和中性粒细胞与血管内皮细胞的黏附,并诱导单核细胞趋化和激活单核细胞释放各种细胞因子,加重炎性反应过程和肾脏损伤。糖尿病的炎性反应是一种长期、低度的炎性反应状态,并与机体免疫功能紊乱有关。

CRP 是急性时期蛋白中变化最显著的一种蛋白质,其升高反映了介导炎性细胞因子的存在。有研究发现,糖尿病患者 CRP 浓度升高不仅与大血管并发症存在一定的相关性,而且与微血管并发症有关^[3]。CRP 与 Fc 受体结合可促进炎性细胞因子的产生,具有增强炎性反应的作用,CRP 水平实际上反映了体内各种诱因导致炎性反应的程度。在 2 型糖尿病患者中,CRP 可预测 DN 的发生,一方面反映了广泛血管内皮功能紊乱或血管损伤,另一方面 CRP 本身可直接作用于肾小球小动脉,加重肾小球高滤过高灌注状态,引起肾脏损伤。显示 DN 患者血清 CRP 升高与微量蛋白尿呈一致性。本研究结果显示:无蛋白尿组、微量蛋白尿组及大量蛋白尿组糖尿病 CRP 均高于健康对照组($P<0.01$),它表明 DN 患者存在急性时相反应,处于低度慢性损害状态,与文献报道一致^[4]。

sIL-2R 是由 IL-2 诱导产生,同时又作为一种低亲和力受体与细胞膜上 sIL-2R 竞争结合 IL-2,作用类似封闭因子^[5]。其通过中和活化 T 细胞周围的 IL-2,抑制已活化的 T 细胞的克隆性扩增,从而抑制机体的免疫反应。因此,检测血清 sIL-2R 水平可以间接地反映机体的细胞免疫功能状态。本实验表明,随着 DN 患者病情的进展血清 sIL-2R 水平较对照组显著

升高($P<0.01$),其原因可能是糖尿病患者细胞因子调节紊乱及 T、B 细胞调节紊乱有关。

IL-6 是一种多功能的细胞因子,由 T 细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、上皮细胞自发或诱发产生。IL-6 可以通过释放继发性细胞因子或活化宿主细胞免疫直接或间接实现其效应,其在 DN 发病过程中所起的作用已引起人们广泛重视。IL-6 可促进 T、B 细胞过度激活和扩增,加速细胞凋亡,促进胰岛 β 细胞的破坏,促进肾脏系膜增殖^[6]。结果表明,DN 患者血清 IL-6 水平显著高于健康对照组($P<0.01$)。提示 IL-6 在 DN 的病理、生理过程中起到一定的作用。

TGF-β₁ 是一种多功能细胞因子,是 DN 的重要介质,在细胞增殖、发育、分化、凋亡、细胞外基质代谢及免疫调节过程中均发挥重要作用,DN 的内皮细胞损伤、血小板聚集、纤溶异常等均可促进肾脏产生 TGF-β₁。研究表明,高血糖、糖化终末产物、血管紧张素 II 等均可激活肾局部 TGF-β₁,可使肾小球系膜细胞、足细胞、肾皮质成纤维细胞、近曲小管上皮细胞等多种细胞肥大,促进细胞外基质积聚^[7]。本文对 DN 患者血清 TGF-β₁ 进行检测,发现 DN 组较健康对照组明显升高($P<0.01$),提示 TGF-β₁ 在 DN 的发生及发展过程中起到了重要作用。

总之,DN 患者血清 CRP、sIL-2R、IL-6 和 TGF-β₁ 明显高于健康对照组,并随着 UAER 的增加而逐渐增高。表明 DN 患者也存在急性时相反应,并且炎性反应强度与 DN 的严重程度呈正比,炎性反应可通过多种途径导致肾脏损伤。控制炎性反应是治疗 DN 的主要手段。

参考文献

[1] 许曼占,陆广华,陈名道,等. 糖尿病学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2003;423-434.

[2] Nakasnura T, Kawagoe Y, Ogawa H, et al. Effect of low-density lipoprotein aphaxresis on urinary protein and podocyte excretion in patients with nephrotic syndrome due to diabetic nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45(1):48-53.

[3] 权晓娟,王妮,姜素珍,等. 血清 C-反应蛋白与 2 型糖尿病肾病相关分析[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28: 2267-2268.

[4] 田志刚. 白细胞介素-6 对胰岛分泌功能的生物学调节及免疫病理学意义[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16(2): 132-133.

[5] 林昱,方慧云. 2 型糖尿病肾病患者血清 IL-2、IL-6 和 TNF-α 水平的检测及意义[J]. 中国基层医药, 2007, 14: 533-534.

[6] Ng DP, Nurbaya S, Ye SH, et al. An IL-6 haplotype on human chromosome 7p21 confers for impaired renal function in type 2 diabetic patmnts[J]. Kidney Int, 2008, 74(4):521-527.

[7] Buraczynska M, Baranowicz-Gaszczyk I, Borowicz E, et al. TGF beLa I and TSC-22 gene polymorphisms and susceptibility to mi-crovascular complications in type 2 diabete[J], Nephron Physiol, 2007, 106:69-75.