

血清 VEGF、IL-6、Cys-C 水平与 2 型糖尿病肾病的关系研究

李星军¹, 王哲敏¹, 郭友成², 许正敏² (1. 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院, 上海 202150; 2. 湖北省襄阳职业技术学院附属医院, 湖北襄阳 441021)

【摘要】 目的 研究血清血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)、胱抑素 C(Cys-C)水平与 2 型糖尿病肾病的关系。**方法** 选择 2 型糖尿病患者 100 例, 分为单纯糖尿病(DM)组 33 例和糖尿病肾病 67 例。其中糖尿病肾病又分为早期糖尿病肾病(EDN)组 35 例, 临床糖尿病肾病(DN)组 32 例。另外选择体检健康者 30 例作为健康对照(NC)组。分别测定各组研究对象血清 VEGF、IL-6 和 Cys-C 水平, 并进行相互比较。**结果** 单纯糖尿病组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组血清 VEGF、IL-6 和 Cys-C 水平依次上升($P < 0.05$), VEGF 与尿微量清蛋白(mALB)、IL-6 和 Cys-C 呈明显正相关($P < 0.05$), 血清 IL-6 水平与 VEGF 水平呈明显正相关($P < 0.05$)。mALB 与 Cys-C 水平呈明显正相关($P < 0.01$)。**结论** 糖尿病肾病患者血清促炎因子 IL-6、VEGF 水平升高, 与血清 Cys-C 水平、尿蛋白排泄率呈明显正相关。血清 VEGF、IL-6、Cys-C 的测定可作为判断 2 型糖尿病肾损害程度及预后的指标。

【关键词】 糖尿病; 糖尿病肾病; 血管内皮生长因子; 白细胞介素-6; 胱抑素 C

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.21.029 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)21-3207-02

Relationship between serum levels of VEGF, IL-6 and Cys-C with type 2 diabetic nephropathy LI Xing-jun¹, WANG Zhe-min¹, GUO You-cheng², XU Zheng-min² (1. Department of Clinical Laboratory, Chongming Branch Hospital, Affiliated Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 202150, China; 2. Affiliated Hospital of Xiangyang Vocational and Technical College, Xiangyang Hubei 441021, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum inflammatory factors VEGF, IL-6, Cys-C levels with type 2 diabetic nephropathy (T2DN). **Methods** Total 100 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were selected and divided into the early stage of diabetic nephropathy(EDN) group(35 cases) and the clinical diabetic nephropathy (DN) group(32 cases). 30 healthy individuals of physical examination were selected as the normal control 30 group (NC). The serum levels of VEGF, IL-6 and Cys-C were detected and the results were compared. **Results** The serum levels of VEGF, IL-6 and Cys-C in the simple diabetic group, EDN group and DN group were increased in turn($P < 0.05$). VEGF with urinary albumin, IL-6 and Cys-C showed a obviously positive correlation ($P < 0.05$). The serum IL-6 level was positively correlated with the serum VEGF level ($P < 0.05$). mALB was positively correlated with Cys-C level($P < 0.01$). **Conclusion** In the patients with diabetic nephropathy, serum pro-inflammatory cytokines levels of IL-6 and VEGF are increased, serum serum Cys-C level has a significantly positive correlation with urinary protein excretion rate. Serum VEGF, IL-6 and Cys-C can serve as the indicators for judging the renal injury degree and prognosis in the patients with T2D.

【Key words】 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; vascular endothelial growth factor(VEGF); interleukin-6; cystatin C

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见、最严重的慢性并发症, 随着糖尿病发病率的逐年提高, DN 已成为导致慢性肾衰竭的主要病因之一。糖尿病肾病(DN)是在糖尿病病程中出现的以蛋白尿、血尿、高血压、水肿、肾功能不全等肾脏病变为特征的总称^[1-2]。其主要病理变化表现为肾小球、肾小管肥大, 肾小球、肾小管基膜增厚、肾小球系膜区细胞外基质堆积以及肾小球硬化。本研究检测了糖尿病及糖尿病肾病患者尿微量清蛋白(mALB)、血清胱抑素 C(Cys-C)、全血糖化血红蛋白(HbA1c)及血清中促炎因子血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素 6(IL-6)的水平, 旨在探讨促炎因子与糖尿病肾病之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1~6 月湖北省襄阳职业技术学院附属医院体检中心筛选的健康人 30 例, 其中男 16 例, 女 14

例, 为健康对照组(NC 组)。选择同期该院肾内科确诊的糖尿病患者 100 例, 糖尿病的诊断符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断和分类专家委员会制定的标准, 糖尿病肾病的诊断参照 Mogenson DN 标准。根据 24 h mALB 水平将糖尿病患者分为 3 个组: 单纯糖尿病组(DM 组, mALB < 30 mg/24 h)33 例, 男 16 例、女 17 例, 年龄(54.62 ± 6.78)岁, 病程 3~18 年、平均(13.3 ± 2.4)年; 早期糖尿病肾病组(EDN 组, mALB 30~300 mg/24 h)35 例, 男 19 例、女 16 例, 年龄(50.12 ± 9.21)岁, 病程 4~22 年、平均(14.2 ± 3.2)年; 临床糖尿病肾病组(DN 组, mALB > 300 mg/24h)32 例, 男 15 例、女 17 例, 年龄(57.61 ± 11.23)岁, 病程 3~24 年、平均(15.1 ± 2.9)年。排除妊娠、肿瘤、外伤、急慢性感染、心肝及免疫性疾病。以上各组研究对象的年龄、性别比例、病程等差异无统计学意义($P > 0.05$), 存在可比性, 所有患者均符合临床诊断标准。

1.2 检测方法 所有对象均空腹 12 h 后清晨肘静脉采血 4 mL,分离血清分装冻存管密闭,贮存于-30 ℃冰箱中保存待测。于采血前 1 d 收集 24 h 尿液混匀后,记录尿总量并取 5 mL 尿液检查 mALB。Cys-C 由全自动生化分析仪检测;HbA1c 采用高效液相色谱法检测;IL-6、VEGF 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)定量测定,试剂盒为德国 IBL 公司产品。

1.3 统计学处理 采用 EXCEL 及 SPSS 19.0 统计软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间均数比较应用单因素 ANOVA 方差分析,多组均数两两之间的全面比较采用 SNK-*q* 检验,患病组与对照组之间的比较采用 Dunnett-*t* 检验,多组均数两两比较采用 LSD-*t* 检验。相关分析采用直线相关、Pearson

相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组生化指标、IL-6、VEGF 的比较 各组生化指标、IL-6、VEGF 水平比较见表 1。各组糖尿病患者 HbA1c、IL-6、VEGF 水平与健康对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各组糖尿病患者间 HbA1c 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。早期糖尿病肾病组 mALB、Cys-C 水平与健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但糖尿病各组间 mALB、Cys-C、IL-6、VEGF 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 各组 HbA1c、mALB、Cys-C、IL-6、VEGF 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HbA1c(%)	mALB(mg/24h)	Cys-C(mg/L)	IL-6(ng/L)	VEGF(ng/L)
健康对照组	30	4.92±0.61	14.60±5.71	0.82±0.14	82.83±16.31	35.07±10.56
单纯糖尿病组	33	9.40±2.38 ^a	17.94±5.80	0.98±0.29	139.06±14.49 ^a	94.73±25.08 ^a
早期糖尿病肾病组	35	10.29±2.24 ^a	148.37±70.70 ^{ab}	1.72±0.53 ^{ab}	157.69±14.25 ^{ab}	148.71±27.04 ^{ab}
临床糖尿病肾病组	32	10.46±2.92 ^a	942.22±393.12 ^{abc}	2.74±0.90 ^{abc}	177.88±14.02 ^{abc}	275.72±48.20 ^{abc}

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与单纯糖尿病组比较,^b $P < 0.05$;与早期糖尿病肾病组比较,^c $P < 0.05$ 。

2.2 糖尿病各组 Cys-C、IL-6、VEGF 与生化指标 HbA1c、mALB 的相关分析 尿 mALB 水平与血清 Cys-C、IL-6、VEGF 水平呈显著正相关;Cys-C 水平与 IL-6、VEGF 水平显著正相关;IL-6 为自变量,以 VEGF 为因变量,Pearson 相关分析表明,血清 IL-6 水平与 VEGF 水平显著正相关($r = 0.934, P < 0.01$),见表 2。

表 2 糖尿病各组 Cys-C、IL-6、VEGF 与生化指标 HbA1c、mALB 相关性分析

指标	<i>r</i>			<i>P</i>		
	Cys-C	IL-6	VEGF	Cys-C	IL-6	VEGF
HbA1c	0.771*	0.661*	0.715*	0.000	0.000	0.000
mALB	0.912*	0.864*	0.912*	0.000	0.000	0.000
Cys-C	—	0.908*	0.937*	—	0.000	0.000
IL-6	0.908*	—	0.934*	0.000	—	0.000
VEGF	0.937*	0.934*	—	0.000	0.000	—

注: * 在 $\alpha = 0.01$ 水平(双侧)上显著相关,差异有统计学意义。

3 讨 论

糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管病变并发症,其发病机制尚不清楚。IL-6 作为一种多功能的细胞因子,可通过旁分泌或自分泌形式与肾小球系膜细胞上的 IL-6 受体结合,刺激肾小球系膜的增殖和细胞外基质的产生^[3];还可以作用于血管内皮细胞,诱导其表达黏附因子黏附炎症细胞和促凝血因子促进血管内血栓的形成,增加毛细血管的通透性,从而促进糖尿病肾病的发生、发展^[4]。国外 Cahoon 等^[5]体外试验也表明,肿瘤坏死因子(TNF)- α 与糖化蛋白终末产物(AGEs)能协同刺激血管内皮细胞分泌 IL-6,而葡萄糖对内皮细胞无刺激作用。本研究的相关性分析显示,各组 IL-6 的水平与 mALB、Cys-C、VEGF 水平呈明显正相关($P < 0.01$)。糖尿病肾病患者肾组织表达高水平的 IL-6 可能参与了糖尿病肾病发生、发展的病理生理过程,IL-6 水平可作为临床观察糖尿病肾病病情的一项参考指标^[6]。

Cys-C 是肾小球滤过率的内源性标志物之一。Cys-C 不受炎症反应、性别、肌肉以及年龄变化的影响,其浓度主要由肾小球滤过率决定,所以 Cys-C 是一个非常稳定的反映肾小球滤过率的指标,且具有较高的敏感性和特异性,是近年来发现的能

够理想反映肾小球滤过率的内源性标志物。当肾小球有轻微受损时,Cys-C 的浓度会迅速升高,并且随着病情加重而逐渐增高^[7]。本研究中发现,Cys-C 与 mALB 呈很好的相关性($r = 0.912, P < 0.01$),尿 mALB 的测定需要留取 24 h 尿量,标本留取较麻烦且需要防腐和记录总尿量,检验前标本留取质量很难控制好,而 Cys-C 的检测具有敏感性、特异性和稳定性好的特点,是一种能较好地反映肾小球滤过率的标志物,不失为一个替代尿 mALB 检测的指标。

VEGF 是血管内皮细胞特异的促有丝分裂素,VEGF 是当前最强有力的血管生成的强烈刺激因子。栾健等^[8]的动物模型研究表明糖尿病肾病肾小球 VEGF 表达增强,与糖尿病肾脏新生血管生成有关。正常肾组织中主要由肾小球脏层足细胞产生 VEGF,因此,VEGF 在微血管病变中的作用备受关注。VEGF 又称血管调理素,是作用于内皮细胞的特异性因子,具有增强血管通透性,增加微血管特别是毛细血管后静脉和小静脉的渗透度,诱导内皮细胞增殖,促进新生血管形成,增加黏附分子和细胞外基质产生的作用。本研究亦发现单纯糖尿病组 VEGF 水平高于健康对照组,VEGF 在糖尿病继发肾病的患者血清中的表达明显升高($P < 0.01$),并且糖尿病微血管病变组间比较显示,VEGF 水平在单纯糖尿病组、早期糖尿病组、临床糖尿病肾病组随着肾病的进展逐渐升高,证明 VEGF 与糖尿病肾病相关,与文献^[9]报道一致,提示 VEGF 的高表达与尿清蛋白排泄率呈正相关。表明 VEGF 水平能影响糖尿病患者肾脏功能,参与糖尿病肾病的发生、发展,血清 VEGF 是糖尿病肾病的重要相关因子。相关性分析显示:VEGF 与 IL-6、mALB、Cys-C 呈明显正相关,提示 VEGF 在糖尿病肾病患者血清中的表达及相互影响参与疾病的进程。

总之,糖尿病肾病的进展是各种机制相互作用而形成的,本研究中血清 IL-6 和 VEGF 水平在糖尿病肾病患者中明显升高且有明显的相关性。Cys-C、IL-6 和 VEGF 三者在微血管损害中可能存在协同作用,这与高浓度的 VEGF 可促进肾小球毛细血管内皮细胞分裂,同时促进内皮细胞释放炎症反应因子有关,说明炎症反应因子间的相互作用在糖尿病肾病的发生、发展过程中起重要作用。临床上可参考血清 IL-6 和 VEGF 来判断糖尿病肾脏的损伤程度。血清 Cys-C 与 mALB 有明显的相关性,Cys-C 的检测具有敏感性、特异性和(下转第 3211 页)

能力、正常的社交及工作^[6]。目前,其发生机制尚不明确,普遍认为与患者前额叶及颞叶中的多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素、乙酰胆碱等多种神经递质功能紊乱相关^[6]。然而,部分药物,尤其是典型抗精神病药物,因阻断 DA 受体导致过度镇静及其抗胆碱能作用,可进一步加重认知功能损害^[7]。而部分新型的抗精神药物在改善患者认知功能方面具有一定的作用,但不能完全逆转其认知功能损害^[8]。因此,药物选择对精神分裂症的治疗至关重要,改善认知功能药物的寻求迫在眉睫。

利培酮和阿立哌唑是目前临床上常用的第 2 代一线抗精神病药物。利培酮主要通过 DA₂ 受体及 5-HT₂ 受体结合,发挥拮抗 DA 和 5-HT 作用而达到改善精神分裂症患者临床症状和认知功能的目的^[9]。阿立哌唑是一种 DA 系统稳定剂,与 DA₂、DA₃ 及 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 等多种受体具有很高的亲和力,通过对 DA 和 5-HT 的拮抗作用而改善患者临床症状和认知功能^[10]。目前,关于阿立哌唑改善精神分裂症患者认知功能的研究较少,而且,在与利培酮的对比研究中,阿立哌唑改善患者认知功能是否具有明显优越性的报道不一。部分研究认为阿立哌唑可以明显改善精神分裂症患者的认知功能,疗效优于利培酮^[11],而部分研究认为二者在改善认知功能方面无明显差异^[12]。因此,临床上还有待进一步的研究。

本研究中,利培酮和阿立哌唑具有同样的治疗有效率,治疗后 PANSS 评分明显降低,但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而且均未出现严重不良反应,药物安全性好。但在反映认知功能的 MMSE 和 PSP 评分中,阿立哌唑表现出了明显的优越性,与利培酮组相比,阿立哌唑组 MMSE 和 PSP 评分明显升高,结果表明阿立哌唑在改善精神分裂症患者认知功能方面明显优于利培酮。

综上所述,阿立哌唑是精神分裂症的一种有效治疗药物,临床疗效与利培酮相当,但改善患者认知功能作用方面明显优于利培酮^[13],且不良反应轻微,临床上值得进一步研究。

参考文献

- [1] 杨贵刚,谭云龙,杨甫德,等.利培酮治疗对急性未服药精神分裂症患者 P50 的影响[J].中国心理卫生杂志,2010,24(4):265-269.
- [2] 孙金荣,沙维伟,张晓斌,等.首发男性精神分裂症患者认

知功能损害与精神症状的关联[J].中华行为医学与脑科学杂志,2013,22(8):722-724.

- [3] 李静,蒙华庆,刘芳,等.奥拉西坦对慢性精神分裂症认知功能和生活质量的影响[J].中国神经精神疾病杂志,2007,33(12):761,763.
- [4] 伏彩霞,鲁晓波,张建芳,等.阿立哌唑对首发男性精神分裂症认知功能的影响[J].西北药学杂志,2012,27(5):471-472.
- [5] 岳玲,李冠军,王继军,等.低频重复经颅磁刺激治疗老年精神分裂症患者顽固性幻听的疗效及安全性研究[J].上海交通大学学报:医学版,2013,33(2):177-180.
- [6] 回秀清,王学义.精神分裂症认知功能损害特点及干预研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2011,11(1):69-72.
- [7] 陈学全,汪凯,董毅,等.精神分裂症社会认知功能研究进展[J].中国神经精神疾病杂志,2012,38(8):502-505.
- [8] Delotterie D, Ruiz G, Brocard J, et al. Chronic administration of atypical antipsychotics improves behavioral and synaptic defects of STOP null mice[J]. Psychopharmacology (Berl), 2010, 208(1):131-141.
- [9] 刘洁,白录东,徐成敏,等.阿立哌唑与坦度螺酮联合应用改善女性精神分裂症患者认知功能[J].基础医学与临床,2012,32(11):1318-1321.
- [10] 李净,贾强,石夏明,等.奥氮平与利培酮对首发精神分裂症患者认知功能的影响[J].陕西医学杂志,2013,32(12):1622-1623.
- [11] 尚晓芳,周敏,陈瑜,等.阿立哌唑与氯丙嗪维持治疗对女性精神分裂症认知功能的影响[J].精神医学杂志,2009,22(6):412-414.
- [12] 谢育南,邝云航,刘献标,等.利培酮与阿立哌唑对首发精神分裂症患者认知功能影响的对照分析[J].精神医学杂志,2010,23(5):377-378.
- [13] 刘旭,程哲,杨芳,等.阿立哌唑与利培酮对精神分裂症患者的临床疗效及认知功能的影响[J].职业与健康,2013,29(3):294-297.

(收稿日期:2015-01-22 修回日期:2015-07-10)

(上接第 3208 页)

稳定性好的特点,是一种较好的反映肾小球滤过率的标志物。

参考文献

- [1] 王耀珍,张志利.糖尿病肾病发病机制的研究进展[J].中国药物与临床,2008,8(1):58-60.
- [2] 万长春,孟泽.糖尿病肾病早期诊断的实验室研究进展[J].临床检验杂志,1998,16(3):186-187.
- [3] 孙林,曾丽霞,王斌,等.白细胞介素 6 反义 RNA 对肾小球系膜细胞的影响[J].中华肾脏病杂志,1997,13(1):6.
- [4] Mantovani A, bussolino F, Intrano M. Cytokine regulation of endothelial cell function from molecular level to the bedside[J]. Immunol Today, 1997, 18(5):231-240.
- [5] Cahoon S, Vines A, Saxena U, et al. Synergistic induction of endothelial IL-6 by diabetic stimuli and initiating event

in diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2001, 50(suppl 2): A153.

- [6] 黄敬泽,王健,黄培,等.Ⅱ型糖尿病患者血尿白介素-6 变化的意义[J].中国免疫学杂志,2002,18(10):729-731.
- [7] 李春北,张燕燕,臧抑素 C 与超敏 C-反应蛋白对 2 型糖尿病早期肾损害的诊断意义[J].检验医学与临床,2011,8(4):639-640.
- [8] 栾健,王艳.血管内皮生长因子及其受体对糖尿病肾病大鼠微血管病变的作用[J].中国中西医结合肾病杂志,2010,11(12):1062-1065.
- [9] 李竞,李珍瑾,崔静,等.VEGF 和色素上皮衍生因子的表达失衡对糖尿病肾病的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2009,25(2):203-205.

(收稿日期:2015-03-17 修回日期:2015-08-17)