

• 临床探讨 •

血清三项指标的表达式水平与原发性肾病综合征 肾小管间质纤维化的相关性研究

任 稹¹,包红梅¹,王 伟²,张国召²

(京东誉美中西医结合肾病医院:1. 肾五病区;2. 肾二病区,河北三河 065201)

摘 要:目的 探究血清肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂(TWEAK)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、血栓蛋白(sTM)水平与原发性肾病综合征肾小管间质纤维化的相关性。**方法** 选取 2014 年 5 月至 2016 年 8 月该院收治的 68 例原发性肾病综合征患者作为观察组,另选取 60 例健康体检者作为对照组,收集两组患者总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、C 反应蛋白(CRP)、血清清蛋白(ALB)、尿蛋白量,采用酶联免疫吸附试验测定患者血清 TWEAK、TGF- β_1 、sTM 水平并分析三者间的相关性。**结果** 观察组患者尿蛋白、TG、TC、LDL-C、CRP 水平明显高于对照组,ALB 水平低于对照组,比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。轻度病变患者血清 TWEAK、TGF- β_1 、sTM 水平低于对照组,重度病变患者 TWEAK、TGF- β_1 、sTM 水平高于轻度、中度病变患者以及对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。TWEAK、TGF- β_1 、sTM 均与肾小管间质病变评分呈正相关($r = 0.726, 0.527, 0.423, P < 0.05$)。**结论** TWEAK、TGF- β_1 、sTM 可能参与原发性肾病综合征发病,能够间接反映其肾小管损伤程度,三者间存在一定的相关性。

关键词:原发性肾病综合征; 肾小管间质纤维化; 肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂; 转化生长因子; 血栓蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.20.050 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)20-3103-03

原发性肾病综合征(PNS)属于儿科常见疾病,调查显示其发病率为 35%~49%^[1],是儿童肾病死亡的重要病因,其发病原因较复杂,目前尚无统一论。肾小管间质纤维化是慢性肾病患者肾功能恶化的预测指标之一,导致细胞外基质聚集成纤维组织。转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)在肾脏组织中高表达,能够促纤维化形成,肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂(TWEAK)结合成纤维细胞生长诱导因子 14(FU14),在肾脏发生炎症反应时高度表达,引起肾小管上皮损伤,血栓调节蛋白(TM)与血管内皮细胞损伤程度相关,是预测血管损伤度指标之一^[2-3]。本研究选取 PNS 患者作为研究对象探讨血清 TWEAK、TGF- β_1 、血栓蛋白(sTM)水平与肾小管间质纤维化的相关性,为 PNS 患者肾小管间质纤维化预测提供一定的理论基础,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 5 月至 2016 年 8 月本院收治的 68 例确诊为 PNS 患者作为观察组,所有患者均符合 PNS 标准^[4],其中男 36 例,女 32 例;年龄 25~57 岁,平均(33.27±10.37)岁;参照肾小管间质病变半定量评分轻度病变者 33 例,中度病变者 26 例,重度病变者 9 例。另选取同期在本院体检中心健康体检者 60 例作为对照组。两组患者在性别、年龄方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)患者均符合国内 PNS 诊断标准;(2)患者年龄不超过 60 岁;(3)患者资料完整均住院;(4)患者均知情同意。排除标准:(1)高血压、糖尿病、乙型肝炎等相关性肾炎;(2)过敏性紫癜肾炎、淋巴瘤、肾淀粉样变性等继发性肾病综合征;(3)近期发生严重感染性疾病患者;(4)未服用免疫抑制剂及糖皮质激素。

1.3 方法

1.3.1 生化指标检测 所有研究对象于次日清晨空腹状态下采集静脉血,采用自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰

甘油(TG)、C 反应蛋白(CRP)、血清清蛋白(ALB)。此外采取患者尿液测定 24 h 尿蛋白量。

1.3.2 血清 TWEAK、TGF- β_1 、sTM 测定 采集静脉血后加入抗凝剂后,于 4℃ 环境下以 3 000 r/min 程度离心 3 min,收集血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定患者血清 TWEAK、TGF- β_1 、sTM;血清 TWEAK ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司,货号:QP11777,批号:kt90006;TGF- β_1 ELISA 试剂盒购自生工生物工程(上海)股份,货号:C507071,批号:BA23778;sTM ELISA 试剂盒购自于 CST 公司,货号:C13130,批号:kt99331。操作步骤:将标准品在小试管中进行不同水平稀释,在酶标板上设空白孔(不加样品及酶标试剂)、标准孔、待测样品孔。先后加入标准品 50 μ L,样品稀释液 40 μ L,待测样品 10 μ L,封板膜封板 37℃ 温育 30 min。揭掉封板膜,弃去液体洗涤液洗涤,拍干后加入酶标试剂 50 μ L,温育、洗涤后加入显色剂 A 50 μ L、显色剂 B 50 μ L,混匀,37℃ 避光显色 15 min,加终止液后 450 nm 波长处测定水平。

1.4 评定标准 肾小管间质病变程度评定标准(TID):肾小管正常为 0 分,出现局部性萎缩为 1 分,出现弥散性肾小管萎缩为 2 分;肾小管间质健康为 0 分,间质出现局部性纤维化为 1 分,间质出现弥散性纤维化为 2 分;根据肾小管与间质病变评分总和(TID)判定病变程度,TID<1 分为轻度病变,1 分≤TID<2 分为中度病变;2 分≤TID<3 分为重度病变。

1.5 观察指标 对比两组研究对象临床检测指标;检测两组研究对象血清中 TWEAK、TGF- β_1 、sTM 水平;对患者血清中 TWEAK、TGF- β_1 、sTM 进行 Person 相关性分析。

1.6 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,血清中 TWEAK、TGF- β_1 、sTM 间关系采用直线相关性进行分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组研究对象临床指标对比 观察组患者尿蛋白、TG、

TC、LDL-C、CRP 水平明显高于对照组;ALB 水平低对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组研究对象检测指标对比($\bar{x}\pm s$)

组别	平均收缩压 (mm Hg)	平均舒张压 (mm Hg)	平均心率 (次/分)	尿蛋白 (g/L)	ALB (g/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	CRP (mg/L)
对照组	128.82±13.49	77.63±6.29	85.37±6.84	—	34.28±2.46	1.08±0.24	3.75±0.65	2.47±0.36	1.82±0.73	0.91±0.26
观察组	133.67±17.24	81.39±7.34	88.31±7.69	4.12±1.64	19.57±4.31	3.34±1.64	9.08±3.04	5.56±2.01	1.55±0.46	8.64±17.73
<i>t</i>	0.027	0.036	0.064	11.357	13.683	5.627	7.062	5.236	1.163	3.581
<i>P</i>	0.852	0.783	0.756	0.001	0.004	0.013	0.006	0.017	0.826	0.001

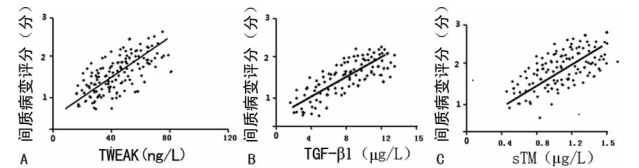
注:—表示无数据

2.2 观察组不同程度病变患者血清中 TWEAK、TGF-β₁、sTM 水平与对照组比较 观察组中轻度病变患者血清 TWEAK、TGF-β₁、sTM 水平低于对照组,重度病变组患者 TWEAK、TGF-β₁、sTM 水平高于轻度、中度病变患者及对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 观察组不同程度病变患者血清中 TWEAK、TGF-β₁、sTM 水平与对照组比较($\bar{x}\pm s$)

组别	TWEAK(ng/L)	TGF-β ₁ (μg/L)	sTM(μg/L)
对照组	46.24±11.34	6.56±2.37	0.42±0.06
观察组			
轻度病变	58.49±8.76	7.64±2.03	0.86±0.02
中度病变	69.42±16.32	9.17±2.34	1.62±0.09
重度病变	78.34±10.68	12.34±2.67	2.13±0.05
<i>F</i>	6.381	6.497	2.364
<i>P</i>	0.007	0.003	0.012

2.3 患者血清中 TWEAK、TGF-β₁、sTM 水平分别与肾小管间质病变评分的相关性分析 TWEAK、TGF-β₁、sTM 水平均与肾小管间质病变评分呈正相关($r=0.726, 0.527, 0.423, P<0.05$)。见图 1。



注:A 为 TWEAK 与肾小管间质病变评分相关性;B 为 TGF-β₁ 与肾小管间质病变评分相关性;C 为 sTM 与肾小管间质病变评分相关性

图 1 患者血清中 TWEAK、TGF-β₁、sTM 与肾小管间质病变评分的相关性分析

3 讨 论

PNS 患者临床多表现为大量蛋白尿、少量 ALB、高血脂、水肿,患者在发病期间易发生感染、血栓、电解质紊乱,进一步引起炎症反映,导致肾小球、肾小管间质发生不同程度病变,最终引发肾间质纤维化,发展为肾脏终末期疾病^[5]。

TWEAK 是肿瘤坏死因子 TNF 家族成员之一,具有广泛的生物学活性,在血管形成、在身体免疫功能调节、细胞增殖凋亡方面发挥着重要作用。在身体健康情况下,TWEAK 在肾小管上皮细胞、内皮细胞微量表达,机体肾脏发生炎症反映时与其同源受体 FN14 结合表达量升高。动物模型试验证实在大鼠

肾脏发生损伤时,诱导肾小管上皮细胞 FN14 表达,能够使 TWEAK 量升高,加速肾脏间质损伤以及促进肾纤维化形成^[6-7]。此外还有研究表明,经 TWEAK 抗体治疗或沉默 TWEAK 受体表达可明显降低肾脏炎症因子、免疫球蛋白以及尿蛋白^[8]。本研究结果显示,PNS 患者 TWEAK 水平高于对照组,提示 TWEAK 能够作为 PNS 检测指标。罗莉^[9]研究表明 TWEAK 的表达随着患者肾小管间质损伤程度的加重而升高,与肾小管间质损伤评分呈正相关。本研究结果显示在重度病变患者中 TWEAK 水平明显高于中度病变及轻度病变患者,与文献报道相符,表明 TWEAK 可以作为 PNS 肾间质损伤度的预测指标。

sTM 是兔肺中分离的具有抗凝作用的细胞膜蛋白,在动静脉、毛细血管内皮细胞表面分布较多,作为凝血酶受体发挥凝血效应。其凝血效应主要通过以下两个方面实现:促进蛋白 C 活化;与凝血酶结合形成复合物,使其促凝性质改变。此外也有研究表明 sTM 也作为是细胞间黏附分子参与肿瘤的发生发展。一般身体健康状态下,sTM 在血浆及细胞膜表面稳定表达,当身体受损时其在内皮细胞表达量明显升高。由于 sTM 只特异性分布于血管内皮细胞,临床将其作为血管内皮损伤的标记物应用于脑血管、肿瘤、系统性红斑狼疮、肾病等方面检测^[10]。此外有研究表明 PNS 患者中 sTM 水平较高易并发血栓症,发生率为 10%~42%^[11]。王玉路等^[12]通过研究 PNS 患者血清中 sTM 变化,结果显示在不同病理分型的 PNS 患者中,sTM 水平不同且均高于健康人群,在膜性肾病患者中水平最低,且与纤维蛋白原水平呈负相关。本研究结果显示在不同程度肾间质损伤 PNS 患者中,sTM 水平随着病变程度的加重逐渐升高,与 TWEAK、TGF-β₁ 呈正相关,提示肾间质损伤较严重的患者血清中 sTM 水平较高,易并发血栓。

TGF-β₁ 是一类高效致纤维化细胞因子,在肾间质纤维化发生、发展中发挥重要作用,其发生机制主要与以下几方面相关:(1)激活成纤维细胞等因子使细胞外基质(ECM)合成量增加;(2)能够抑制多种 ECM 降解酶活性,抑制 ECM 的降解;(3)能够诱导肾小管上皮细胞转化形成纤维母细胞,加速纤维化发生。目前有多研究表明 TGF-β₁ 在肾小管发生纤维化时高度表达,且随着纤维化程度加重,其表达量也升高^[13]。因此,TGF-β₁ 属于肾损伤因子,近年来主要应用于诱导肾损伤刺激中。有研究表明在 PNS 患者血清中 TGF-β₁ 水平明显高于健康人群,治疗后明显下降,且与尿蛋白呈正相关^[14]。本研究结果显示 PNS 中 TGF-β₁ 水平明显高于健康人群,在肾小管间质重度病变患者水平高于轻度集中度患者,且与 TWEAK、

STM 呈正相关,提示 PNS 患者血清中 TGF-β₁ 能够直接反映患者的病情,可以作为病情评价指标。

此外本研究在进行研究时选取的样本量较小,因此需要进一步扩大样本量验证结果,此外对于血清中 TWEAK、TGF-β₁、sTM 作用机制未进行深入研究,在后续研究应进一步深入研究。

综上所述,TWEAK、TGF-β₁、sTM 可能参与 PNS 发病,能够间接反映其肾小管损伤程度,三者间存在一定的相关性,可以作为预测病情的指标。

参考文献

[1] 王来亮,罗群.肾小管上皮间充质转化与肾脏纤维化[J].中国病理生理杂志,2014,30(10):1910-1914.

[2] 贾慧,李缨,金惠良.血、尿 RBP 水平判断原发性肾病综合征肾脏损伤程度和预后的价值[J].山东医药,2014,54(13):19-21.

[3] 刘涛,张碧丽,王健.儿童原发性肾病综合征外周血 TGF-β₁ 及 IL-18 mRNA 检测的临床意义[J].临床儿科杂志,2015,33(6):520-524.

[4] 刘爱民.儿童原发性肾病综合征诊治循证指南(试行)解读[J].浙江医学,2010,32(8):1139-1140.

[5] Mirrakhimov AE, Ali AM, Barbaryan A, et al Primary Nephrotic Syndrome in Adults as a Risk Factor for Pulmonary Embolism: An Up-to-Date Review of the Literature[J]. Int J Nephrol, 2014, 14(3):191-204.

[6] 李宇红,邵晓珊,江超,等.原发性肾病综合征患儿肾组织中 IL-17、IL-6、TGF-β₁ 表达水平与临床病理分析[J].贵州

医药,2015,39(1):65-67.

[7] Jaffer A, Unnisa W, Raju D, et al. NPHS2, mutation analysis and primary nephrotic syndrome in southern Indians [J]. Nephrology, 2014, 19(7):398-403.

[8] 许辉,罗洁,冯岚,等. TGF-β₁-509C/T 基因多态性与原发性膝关节炎的关系[J].实用预防医学,2016,23(8):65-67.

[9] 罗莉. TWEAK 与原发性肾病综合征肾小管间质损伤的相关性研究[D].长沙:湖南师范大学,2015.

[10] 周发为,游文忠,覃仕锋,等. 小儿激素敏感型肾病综合征血清中 IL-4、IL-5、TGF-β 与 IL-10 水平变化及意义[J].中国免疫学杂志,2014,24(5):673-676.

[11] Wu B, Mao J, Shen H, et al. Triple immunosuppressive therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome children with tacrolimus resistance or tacrolimus sensitivity but frequently relapsing[J]. Nephrology, 2014, 20(1):18-24.

[12] 王玉路,褚以德,胡文博.血检调节蛋白和纤维蛋白原在原发性肾病综合征中的相关性研究[J].重庆医学,2012,41(17):1696-1697.

[13] Jaiswal A, Prasad N, Agarwal V, et al. Regulatory and effector T cells changes in remission and resistant state of childhood nephrotic syndrome [J]. Indian J Nephrol, 2014, 24(6):349-355.

[14] 左科,李世军,刘志红.肾病综合征合并静脉血栓栓塞症[J].医学研究生学报,2014,27(7):737-739.

(收稿日期:2017-01-31 修回日期:2017-04-10)

• 临床探讨 •

二甲双胍联合 α-糖苷酶抑制剂对 2 型糖尿病患者的影响

王 敏

(皖北煤电集团总医院内分泌科,安徽宿州 234000)

摘 要:目的 探讨二甲双胍联合 α-糖苷酶抑制剂对 2 型糖尿病(T2DM)患者维生素 D 和糖化血红蛋白(HbA_{1c})的影响。
方法 选择该院 120 例 T2DM 患者为研究对象,分为观察组和对照组,分别给予二甲双胍和二甲双胍联合 α-糖苷酶抑制剂控制血糖,观察两组患者空腹血糖(FBG)和餐后 2 h 血糖(PBG)情况、维生素 D 水平和 HbA_{1c} 的变化。**结果** 观察组的 FBG 和 PBG 分别为(6.3±1.6)、(7.9±2.0)mmol/L,对照组分别为(7.2±1.7)、(9.1±2.3)mmol/L;观察组患者维生素 D 水平和 HbA_{1c} 的值分别为 19.8(18.2~32.8)μg/L、(6.5±1.5)%,对照组分别为 16.6(16.9~28.8)μg/L、(7.7±1.8)%,两组比较差异有统计学意义(P<0.05)。**结论** 二甲双胍联合 α-糖苷酶抑制剂对 T2DM 患者维生素 D 和 HbA_{1c} 的水平改善明显,治疗效果显著,值得临床推广应用。

关键词:二甲双胍; α-糖苷酶抑制剂; 2 型糖尿病; 维生素 D; 糖化血红蛋白
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.20.051 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)20-3105-03

糖尿病是世界上三大慢性病之一,严重危害着人们的生活质量和身体健康。临床上用于治疗糖尿病的药物有很多,近年来,将二甲双胍同其他抑制剂药物联合应用取得了很好的效果,相关文献资料显示,2 型糖尿病(T2DM)患者的血糖、血压和糖化血红蛋白(HbA_{1c})经过药物有效控制,会改善患者的预后结局^[1-2]。本文主要探讨 α-糖苷酶抑制剂和二甲双胍联合应

用治疗 T2DM 的效果及患者血糖的控制情况、维生素 D 水平和 HbA_{1c} 的变化,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 3 月至 2016 年 3 月收治的 120 例已明确诊断为 T2DM 的患者作为研究对象。排除有严重精神病史的患者、有重大器质性疾病的患者、血糖升高时间