

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.02.013

血清 OPG、TNF- α 、IL-6 水平与糖尿病肾病的关系

张翠平

南京中医药大学附属淮安市中医院检验科, 江苏淮安 223001

摘 要:目的 探讨血清骨保护素(OPG)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)水平与糖尿病肾病(DN)的关系。**方法** 选择 2016 年 11 月至 2018 年 11 月在该院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 123 例为研究对象,根据尿微量清蛋白(mALB)水平将患者分为糖尿病无肾病组(DM 组, mALB<20 μ g/min)42 例,早期 DN 组(20 μ g/min $\leq$ mALB<200 μ g/min)40 例,临床 DN 组(mALB $\geq$ 200 μ g/min)41 例,另选取 30 例健康体检者作为对照(NC 组)。采用双抗体夹心法检测各组研究对象血清 OPG、TNF- α 、IL-6 水平并进行比较,分析血清 OPG、TNF- α 、IL-6 水平间的相关性及其对 DN 发生的影响。**结果** 早期 DN 组、临床 DN 组血清 OPG、IL-6 水平高于 NC 组和 DM 组,临床 DN 组血清 OPG、IL-6 水平均高于早期 DN 组,差异有统计学意义($P<0.05$);临床 DN 组血清 TNF- α 水平高于 NC 组和 DM 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析结果显示,血清 OPG 水平与 IL-6 水平呈正相关($r=0.597, P=0.02$);血清 TNF- α 水平与 IL-6 水平呈正相关($r=0.628, P=0.01$)。Logistic 回归分析结果显示,血清 IL-6、OPG、TNF- α 水平升高是引起 DN 发生的危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清 OPG、TNF- α 、IL-6 水平升高与 DN 的发生、发展有关,是 DN 发生的危险因素。

关键词:糖尿病肾病; 骨保护素; 肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素 6

中图分类号:R587.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)02-0189-04

The relationship between serum OPG, TNF- α , IL-6 levels and diabetic nephropathy

ZHANG Cuiping

Department of Clinical Laboratory, Huai'an Chinese Medicine Hospital Affiliated to
Nanjing University of Chinese Medicine, Huai'an, Jiangsu 223001, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between serum osteoprotegerin (OPG), tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6) levels and diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 123 patients with type 2 diabetes who were hospitalized in the endocrinology department of the hospital from November 2016 to November 2018 were selected as the research objects. According to the level of urinary microalbumin (mALB), patients were divided into diabetic without nephropathy group (DM group, mALB<20 μ g/min) 42 cases, early DN group (20 μ g/min $\leq$ mALB<200 μ g/min) 40 cases, and clinical DN group (mALB $\geq$ 200 μ g/min) 41 cases. Another 30 healthy subjects were selected as the control (NC group). The double antibody sandwich method was used to detect the serum OPG, TNF- α and IL-6 levels in each group of subjects and compared. Analyzed the correlation between serum OPG, TNF- α , IL-6 levels and their influence on the occurrence of DN. **Results** The levels of serum OPG and IL-6 in early DN group and clinical DN group were higher than those in NC group and DM group, and the serum OPG and IL-6 levels in clinical DN group were higher than those in early DN group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The level of serum TNF- α in clinical DN group was higher than that in NC group and DM group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The results of correlation analysis showed that serum OPG level correlated positively with IL-6 level ($r=0.597, P=0.02$); serum TNF- α level correlated positively with IL-6 level ($r=0.628, P=0.01$). Logistic regression analysis showed that serum IL-6, OPG and TNF- α levels increased were the risk factors for the occurrence of DN ($P<0.05$). **Conclusion** The elevated serum OPG, TNF- α , IL-6 levels relate to the occurrence and development of DN, and are risk factors for the occurrence of DN.

Key words: diabetic nephropathy; osteoprotegerin; tumor necrosis factor α ; interleukin 6

糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者主要的微血管并发症之一,随着糖尿病病程的进展,5~10 年后有

作者简介:张翠平,女,副主任技师,主要从事糖尿病临床检验研究。

本文引用格式:张翠平. 血清 OPG、TNF- α 、IL-6 水平与糖尿病肾病的关系[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(2): 189-192.

60%~70%的患者会并发 DN^[1]。DN 的发生与糖尿病患者体内生成糖基化终产物、炎症细胞因子聚积、脂质代谢异常及免疫功能异常等因素共同作用有关^[2]。骨保护素(OPG)是肿瘤坏死因子(TNF)超家族成员之一,通过结合核因子- κ B 受体活化因子(RANKL)在成骨细胞分化和吸收中发挥作用。全身和局部的刺激,如炎症因子、激素和细菌产物均会影响 OPG/RANKL 信号通路。既往研究发现,白细胞介素 6(IL-6)是与 DN 关系密切的炎症因子,OPG 与糖尿病心血管事件及 DN 的发生相关^[3-4]。本研究探讨了 DN 患者血清 OPG、TNF- α 、IL-6 的水平变化及其与 DN 病程进展的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 11 月至 2018 年 11 月在本院内内分泌科住院的 2 型糖尿病(T2DM)患者 123 例为研究对象,其中男 68 例,女 55 例;年龄 35~67 岁,中位年龄 55 岁。纳入标准:T2DM 的诊断符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2014 年版)》^[5] 相关标准;无糖尿病急性并发症和急慢性感染。排除标准:合并其他慢性肾脏病、慢性肝病、结缔组织病、肿瘤等。根据尿微量清蛋白(mALB)水平将患者分为糖尿病无肾病组(DM 组, mALB<20 μ g/min)42 例,早期 DN 组(20 μ g/min $\leq$ mALB<200 μ g/min)40 例,临床 DN 组(mALB $\geq$ 200 μ g/min)41 例。另选取 30 例健康体检者作为对照(NC 组)。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有研究对象知情同意。

1.2 仪器与试剂 OPG、TNF- α 、IL-6 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒均购自武汉华美生物工程有限公司,批号分别为 CSB-E04692h、CSB-E04740h、CSB-E04638h。iMark 680 酶标仪购自美国 Bio-Rad 公司。SIMENS ADVIA 1200 全自动生化分析仪购自德国西门子公司。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 收集各组研究对象的基本临床资料及生化指标,包括性别、年龄、病程、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿清蛋白排泄率(UAER)。

1.3.2 标本采集 研究对象入院后(健康体检者于体检当日)清晨空腹抽取静脉血 5 mL 于真空采血管(无抗凝剂)中。室温静置 10 min 后 4 000 r/min 离心 5 min,吸取上层血清,EP 管分装后置于-20 $^{\circ}$ C 冰箱冻存。

1.3.3 OPG、TNF- α 、IL-6 水平检测 参照试剂盒说明书,采用双抗体夹心法检测血清 OPG、TNF- α 、IL-6 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关;采用 Logistic 回归进行危险因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基本临床资料及生化指标比较 各组的性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。DM 组、早期 DN、临床 DN 组的 HbA1c、TC、TG、Scr 水平均高于 NC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。早期 DN 组和临床 DN 组 BUN、UAER 水平均高于 NC 组和 DM 组,早期 DN 组、临床 DN 组 Scr 水平均高于 DM 组,临床 DN 组 BUN、Scr、UAER 水平均高于早期 DN 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。早期 DN 组和临床 DN 组的病程均长于 DM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 各组血清 OPG、TNF- α 、IL-6 水平比较 早期 DN 组、临床 DN 组血清 OPG、IL-6 水平均高于 NC 组和 DM 组,临床 DN 组血清 OPG、IL-6 水平均高于早期 DN 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);临床 DN 组血清 TNF- α 水平高于 NC 组和 DM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 血清 OPG、TNF- α 、IL-6 水平间的相关性分析 相关性分析结果显示,血清 OPG 水平与 IL-6 水平呈正相关($r = 0.597, P = 0.02$),与 TNF- α 水平无相关性($r = 0.125, P = 0.42$),血清 TNF- α 水平与 IL-6 水平呈正相关($r = 0.628, P = 0.01$)。

表 1 各组基本临床资料及生化指标比较(n/n 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	n	男/女	年龄(岁)	病程(年)	HbA1c(%)	TC(mmol/L)
NC 组	30	16/14	55.60 $\pm$ 5.12	—	4.36 $\pm$ 0.95	4.13 $\pm$ 0.37
DM 组	42	25/17	57.95 $\pm$ 6.27	7.03 $\pm$ 2.55	8.85 $\pm$ 2.12 $^{\Delta}$	4.72 $\pm$ 1.03 $^{\Delta}$
早期 DN 组	40	22/18	63.60 $\pm$ 5.83	12.59 $\pm$ 5.69 *	9.15 $\pm$ 2.27 $^{\Delta}$	4.83 $\pm$ 1.35 $^{\Delta}$
临床 DN 组	41	21/20	65.20 $\pm$ 5.29	14.17 $\pm$ 6.92 *	9.59 $\pm$ 2.44 $^{\Delta*}$	4.96 $\pm$ 1.27 $^{\Delta}$
χ^2/F		1.265	1.022	9.749	28.950	1.240
P		0.751	0.693	0.004	<0.001	0.641

表 1 各组基本临床资料及生化指标比较 (n/n 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TG (mmol/L)	BUN (mmol/L)	Scr (μ mol/L)	UAER (mg/g)
NC 组	30	0.92 $\pm$ 0.25	5.82 $\pm$ 1.35	48.60 $\pm$ 7.23	5.93 $\pm$ 1.40
DM 组	42	2.13 $\pm$ 0.46 [△]	6.04 $\pm$ 1.54	63.10 $\pm$ 10.19 [△]	7.92 $\pm$ 2.14
早期 DN 组	40	2.67 $\pm$ 0.52 [△]	6.64 $\pm$ 1.55 ^{△*}	87.05 $\pm$ 17.13 ^{△*}	75.90 $\pm$ 16.22 ^{△*}
临床 DN 组	41	2.71 $\pm$ 0.65 [△]	8.37 $\pm$ 1.53 ^{△*#}	132.80 $\pm$ 12.89 ^{△*#}	123.75 $\pm$ 30.08 ^{△*#}
χ^2/F		1.004	12.176	13.025	69.420
P		0.705	0.001	0.001	<0.001

注:与 NC 组比较, [△] $P < 0.05$;与 DM 组比较, ^{*} $P < 0.05$;与早期 DN 组比较, [#] $P < 0.05$;—表示此项无数据。

表 2 各组血清 OPG、TNF- α 、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	OPG	TNF- α	IL-6
NC 组	30	463.10 $\pm$ 22.49	97.76 $\pm$ 14.02	3.62 $\pm$ 0.73
DM 组	42	493.47 $\pm$ 25.56	99.51 $\pm$ 8.50	3.56 $\pm$ 0.91
早期 DN 组	40	773.85 $\pm$ 23.85 ^{△*}	103.68 $\pm$ 17.34	11.56 $\pm$ 1.79 ^{△*}
临床 DN 组	41	832.13 $\pm$ 21.40 ^{△*#}	129.70 $\pm$ 8.48 ^{△*}	21.36 $\pm$ 2.15 ^{△*#}
F		6.757	2.813	7.205
P		0.021	0.049	0.003

注:与 NC 组比较, [△] $P < 0.05$;与 DM 组比较, ^{*} $P < 0.05$;与早期 DN 组比较, [#] $P < 0.05$ 。

2.4 引起 DN 发生的危险因素分析 以 T2DM 患者是否合并 DN 作为因变量 (1 为有, 0 为无), 血清 OPG、TNF- α 、IL-6 作为自变量, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示, 血清 IL-6、OPG、TNF- α 水平升高是引起 DN 发生的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 Logistic 回归分析结果

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
OPG	0.007	0.002	13.724	0.001	1.007	1.004~1.027
TNF- α	0.053	0.026	4.273	0.039	1.054	1.015~1.108
IL-6	1.285	0.479	7.193	0.007	4.615	2.409~8.295

3 讨 论

糖尿病患者体内的糖基化终产物可刺激肾脏固有细胞表达和释放 TNF- α 增多, 进而诱导 IL-6 等炎症因子生成增加, 引起肾小球炎症、肾小球系膜细胞增生、肾小球基底膜变厚、肾小球硬化和肾间质纤维化。有研究认为, 多种炎症因子与 DN 的发生、发展关系密切^[6]。金徽等^[7]发现, 金叉石斛可通过抑制糖尿病大鼠肾组织中核因子- κ B (NK- κ B) 的活化, 降低 IL-6 的表达, 对糖尿病大鼠肾脏组织起到保护作用。DN 患者体内高水平的 TNF- α 、IL-6 与肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 在患者体内表达增加有关, 提示 NK- κ B 介导的炎症信号通路作用于 DN 的病情发展^[8]。有研究发现, DN 患者血清 IL-6 水平升高, 且与 HbA1c 水平呈正相关, 参与了 DN 的发生、发展, 其机制可能是肾脏损伤后刺激机体 IL-6 水平升高, IL-6 与相关受体结合后刺激系膜细胞增殖, 使肾

小球受损加剧, 引起肾脏结构和功能异常, IL-6 可作为 DN 患者病情严重程度评估的参考指标^[9-10]。动物实验证实, 消渴平合剂可能通过抑制肾脏 NK- κ B、p65、IL-6 基因和蛋白表达, 从而降低 db/db 小鼠糖化血清蛋白及血脂水平^[11]。本研究中, 早期 DN 组、临床 DN 组血清 IL-6 水平高于 DM 组、NC 组, 临床 DN 组血清 IL-6 水平高于早期 DN 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示血清 IL-6 水平随着 DN 病情进展逐渐升高, 与 DN 的发生、发展有关, 与上述研究结果类似。

OPG 是由动脉血管平滑肌细胞和内皮细胞产生的可溶性分泌糖蛋白, 在骨代谢调节中起重要作用。OPG 还是血管钙化的一个重要调节因子, 对血管钙化和内皮细胞的存活起保护作用。血清 OPG 水平升高与 1 型糖尿病患者冠状动脉病变和肾脏损伤相关^[12]。DN 患者血清 OPG 水平升高可能是一种代偿性的防御机制, 通过促进肾脏毛细血管内皮细胞的增殖, 减少凋亡, 避免内皮细胞的进一步受损, 起到血管保护作用。本研究中, 早期 DN 组、临床 DN 组血清 OPG 水平高于 DM 组、NC 组, 临床 DN 组血清 OPG 水平高于早期 DN 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示血清 OPG 水平随着 DN 病情进展逐渐升高, 与 DN 的发生、发展有关。

本研究中, 血清 TNF- α 对肾损伤的严重程度反应较为不敏感, 仅是临床 DN 组血清 TNF- α 水平与 DM 组、NC 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而早期 DN 组与 DM 组血清 TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究相关性分析结果显

示,血清 OPG、TNF- α 水平均与 IL-6 水平呈正相关。PACIFICO 等^[13]研究发现,OPG 有强大的抗炎能力,与炎症因子 TNF- α 、IL-6 的表达呈正相关,与本研究结果类似。Logistic 回归分析结果显示,血清 IL-6、OPG、TNF- α 水平升高是引起 DN 发生的危险因素($P < 0.05$),进一步提示上述 3 项指标与 DN 的发生有关。本研究存在一定的不足之处,纳入的样本量较少,且未对 3 项指标对 DN 的预测价值、预后评估价值等进行分析,后期将进行大样本量的临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] COLLINS A J, FOLEY R N, GILBERTSON D, et al. United states renal data system public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease [J]. Kidney Int Suppl, 2015, 5: 2-7.
- [2] 郑绍同, 付启云, 杨士军, 等. 糖尿病患者炎症及免疫学指标水平与其肾脏病变的相关性研究 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15(1): 44-50.
- [3] RICCARDO C. The osteoprotegerin/tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand axis in the kidneys [J]. Curr Opin Nephrol Hyperten, 2014, 23: 69-74.
- [4] ANWAR A J, GHULAM M J, AMEER A J, et al. Association of low serum magnesium levels in type 2 diabetes mellitus with & without hypertension [J]. Open J Pre Med, 2018, 8(3): 57-69.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2014 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-794.
- [6] 李雪英, 杨丽霞, 姜良恩, 等. 炎症因子在糖尿病肾病发病机制中的中西医研究述评 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(4): 572-575.
- [7] 金徽, 陶凤, 唐彦萍. 金叉石斛对糖尿病大鼠肾组织 NK- κ B、IL-6 表达的影响 [J]. 重庆医学, 2014, 43(8): 946-948.
- [8] CHANG W W, LIANG W, YAO X M, et al. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand expression in patients with diabetic nephropathy [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2018, 19(3): 1470320318785744.
- [9] 张军峰, 孙岗. 血液灌流联合血液透析治疗糖尿病肾病对患者营养状态及 IL-6、TNF- α 的影响 [J/CD]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(14): 74-76.
- [10] 张成伟, 樊晓东, 陆兴热, 等. 血清 CysC、HbA1c、IL-6 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(8): 1007-1009.
- [11] 胡爽, 辛传伟, 余霞丽, 等. 消渴平合剂对糖尿病肾病 db/db 小鼠 NF- κ B、IL-6 表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2021, 28(1): 21-24.
- [12] WANG S T, XU J M, WANG M, et al. Increased plasma osteoprotegerin concentrations in type 1 diabetes with albuminuria [J]. Clin Nephrol, 2013, 79(3): 192-198.
- [13] PACIFICO L, ANDREOLI G M, ANDREOLI G M, et al. Role of osteoprotegerin receptor activator of nuclear factor kappa B ligand axis in nonalcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(19): 31-39.
- [14] 孙彬, 王生, 张丽敏. 老年幽门螺杆菌感染与反流性食管炎的相关性研究 [J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(6): 542-544.
- [15] 陈坚强, 奥美拉唑对大鼠反流性食管黏膜损伤后氧化应激及细胞增殖相关蛋白表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(6): 536-538.
- [16] 李玉龙, 吕勇焕, 方欢欢. 幽门螺杆菌毒力基因表达与反流性食管炎发病率及病情严重程度的相关性 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(18): 2264-2266.
- [17] 熊德山, 王用兵. Hp 感染与反流性食管炎发病的关系及根除 Hp 治疗对患者预后的影响 [J]. 贵州医药, 2018, 42(6): 696-698.
- [18] 黎妍, 罗伟生, 吴姗姗, 等. 老年反流性食管炎的临床研究进展 [J]. 广西医学, 2020, 42(15): 2005-2007.
- [19] 唐庆, 范恒, 张丽娟, 等. 小檗碱对结肠炎小鼠 Th17/Treg 细胞分化及 IL-35 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(1): 1-5.
- [20] 周丽丽, 魏良洲. 幽门螺杆菌感染与反流性食管炎关系的研究 [J]. 广州医药, 2016, 47(1): 46-48.

(收稿日期: 2021-05-19 修回日期: 2021-09-27)

(收稿日期: 2021-05-26 修回日期: 2021-10-09)

(上接第 188 页)

- [6] 陆星华, 张泰昌. 反流性食管炎诊断及治疗指南: 2003 年 [J]. 中华消化内镜杂志, 2004, 21(4): 221-222.
- [7] HU Z Y, ZHOU Y L, LIN S R, et al. Analysis of clinical characteristics in 2008 patients with refluxesophagitis during past decade [J]. Chin J Dig, 2005, 25(12): 717-719.
- [8] 孙益峰, 姜皓耀, 顾海勇, 等. 磁性括约肌增强器治疗胃食管反流病 19 例初步临床结果分析 [J]. 中华外科杂志, 2020, 58(9): 691-696.
- [9] 陈莹, 周炳喜, 李亚其, 等. 上消化道内镜治疗致医源性食管贲门黏膜撕裂症的影响因素 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(1): 56-58.
- [10] 陈瑾, 丁希云, 王国平, 等. 消化性溃疡患者 Hp 感染影响因素及胃蛋白酶水平 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(19): 2970-2974.
- [11] 李万瑀. 胃酸中和剂联合康复新液对反流性食管炎患者血清胃泌素、胃动素及炎性因子的影响 [J]. 贵州医药, 2019, 43(3): 405-407.
- [12] 周丽丽, 魏良洲. 幽门螺杆菌感染与反流性食管炎关系的研究 [J]. 广州医药, 2016, 47(1): 46-48.