

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.02.015

血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 对妊娠期糖尿病患者肾损伤的诊断价值

李少华¹, 何 珏², 徐 妍²

1. 上海和睦家新城医院妇产科, 上海 201206; 2. 上海市第七人民医院妇产科, 上海 200137

摘要:目的 观察血清前颗粒体蛋白(PGRN)、C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3(CTRP3)和分泌型卷曲相关蛋白 5(SFRP-5)对妊娠期糖尿病(GDM)患者肾损伤的诊断价值。方法 选择 GDM 患者 118 例为 GDM 组,选择同期进行孕检的健康孕妇 65 例为对照组。比较 GDM 组与对照组血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 水平;比较不同糖化血红蛋白(HbA1c)水平、不同蛋白尿水平 GDM 患者血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 水平;分析 GDM 患者血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 水平间的相关性;分析血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 对 GDM 患者肾损伤的诊断效能。结果 GDM 组血清 PGRN 水平明显高于对照组,而血清 CTRP3 和 SFRP-5 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GDM 患者血清 PGRN 水平随着 HbA1c 水平的升高逐渐升高,血清 CTRP3 和 SFRP-5 水平随着 HbA1c 水平的升高逐渐降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。大量蛋白尿患者血清 PGRN 水平明显高于微量蛋白尿和无蛋白尿患者,血清 CTRP3 和 SFRP-5 水平明显低于微量蛋白尿和无蛋白尿患者,微量蛋白尿患者血清 PGRN 水平明显高于无蛋白尿患者,血清 CTRP3 和 SFRP-5 水平明显低于无蛋白尿患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GDM 患者血清 PGRN 水平与 CTRP3、SFRP-5 水平呈负相关($r = -0.713, -0.792, P < 0.05$),而血清 CTRP3 水平与 SFRP-5 水平呈正相关($r = 0.638, P < 0.05$)。血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 联合检测诊断 GDM 肾损伤的灵敏度为 82.1%,特异度为 93.3%,曲线下面积为 0.932,高于各指标单独检测。结论 血清脂肪因子 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 参与了 GDM 的发生、发展过程,且 3 项指标联合检测对 GDM 肾损伤具有较高的诊断价值。

关键词:前颗粒体蛋白; C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3; 分泌型卷曲相关蛋白 5; 妊娠期糖尿病; 肾损伤

中图分类号:R714.256

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)02-0196-04

The diagnostic value of serum PGRN,CTRP3 and SFRP-5 for renal injury in patients with gestational diabetes

LI Shaohua¹, HE Jue², XU Yan²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai United Family Pudong Hospital, Shanghai 201206, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai Seventh People's Hospital, Shanghai 200137, China

Abstract: **Objective** To observe the diagnostic value of serum pregranular protein (PGRN), C1q tumor necrosis factor-related protein 3 (CTRP3) and secreted frizzled-related protein 5 (SFRP-5) for renal injury in patients with gestational diabetes (GDM). **Methods** A total of 118 patients with GDM were selected as the GDM group, and 65 healthy pregnant women who underwent pregnancy examinations during the same period were selected as the control group. Compared the serum PGRN, CTRP3 and SFRP-5 levels between GDM group and control group. Compared the serum PGRN, CTRP3 and SFRP-5 levels of GDM patients with different levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c) and different levels of proteinuria. Analyzed the correlation between serum PGRN, CTRP3 and SFRP-5 levels in patients with GDM. Analyzed the diagnostic efficacy of serum PGRN, CTRP3 and SFRP-5 on renal injury in patients with GDM. **Results** The serum PGRN level in the GDM group was significantly higher than that in the control group, while the serum CTRP3 and SFRP-5 levels were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum PGRN level in GDM patients gradually increased with the increase of HbA1c level, and the serum CTRP3 and SFRP-5 levels gradually decreased with the increase of HbA1c level, the differences

作者简介:李少华,男,主治医师,主要从事妊娠期代谢性疾病的诊断和治疗研究。

本文引用格式:李少华,何珏,徐妍.血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 对妊娠期糖尿病患者肾损伤的诊断价值[J].检验医学与临床,2022,19(2):196-199.

were statistically significant ($P < 0.05$). Serum PGRN level in patients with large proteinuria was significantly higher than that in patients with microalbuminuria and analbuminuria, and serum CTRP3 and SFRP-5 levels were significantly lower than those in patients with microalbuminuria and analbuminuria, the level of serum PGRN in patients with microalbuminuria was significantly higher than that in patients with analbuminuria, and the levels of serum CTRP3 and SFRP-5 were significantly lower than those in patients with analbuminuria, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum PGRN levels in GDM patients correlated negatively with CTRP3 and SFRP-5 levels ($r = -0.713, -0.792, P < 0.05$), while serum CTRP3 levels correlated positively with SFRP-5 levels ($r = 0.638, P < 0.05$). The sensitivity of the combined detection of serum PGRN, CTRP3 and SFRP-5 in the diagnosis of GDM renal injury was 82.1%, the specificity was 93.3%, and the area under the curve was 0.932, which was higher than the detection of each indicator alone.

Conclusion The serum adipokines PGRN, CTRP3 and SFRP-5 are involved in the occurrence and development of GDM, and the combined detection of the three indicators has a high diagnostic value for GDM renal injury.

Key words: pregranular protein; C1q tumor necrosis factor-related protein 3; secreted frizzled-related protein 5; gestational diabetes; renal injury

妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期的常见并发症,是孕妇在妊娠期间出现糖耐量减退,最终发展为糖尿病,多数患者产后糖代谢可以恢复正常。GDM 的发病率为 1%~5%,近年来发病率呈上升趋势^[1]。GDM 对母婴健康具有严重影响,需要临床医生高度重视。肾损伤是 GDM 的常见并发症,早期通常难以发现,起病较为隐匿,临床上主要使用血清肌酐、尿素氮等指标判断患者的肾功能,但由于上述指标水平受到机体代谢的影响,难以准确反映肾小球功能,易使患者错过最佳治疗时机^[2]。目前, GDM 发病机制仍不十分明确。脂肪组织是机体主要储存能量的组织,具有强大的内分泌功能,能够合成多种内分泌脂肪因子,参与机体的代谢调控过程,有研究发现其与 GDM 的发生、发展过程具有密切关系^[3]。本研究检测了新型脂肪因子前颗粒体蛋白(PGRN)、C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3(CTRP3)和分泌型卷曲相关蛋白 5(SFRP-5)水平,观察 3 项指标在预测 GDM 肾损伤中的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在上海和睦家新城医院就诊的 GDM 患者 118 例为 GDM 组,年龄 22~40 岁,平均(29.56±5.27)岁;平均孕周(32.62±1.87)周;体质指数(BMI)为(23.63±1.28)kg/m²;其中糖化血红蛋白(HbA1c)水平<5.5%的有 63 例,5.5%~6.5%的有 33 例,>6.5%的有 22 例;根据尿清蛋白排泄率(UAER)水平,分为无蛋白尿(UAER<20 μg/min)患者 45 例,微量蛋白尿(UAER 为 20~200 μg/min)患者 39 例和大量蛋白尿(UAER>200 μg/min)患者 34 例。选择同期进行孕检的健康孕妇 65 例为对照组,年龄 22~40 岁,平均(28.93±4.73)岁;平均孕周(32.78±1.67)周;BMI 为(23.32±1.09)kg/m²。纳入标准:

GDM 组患者均符合 GDM 的诊断标准;均为初产妇。排除标准:孕前有糖尿病和肾病史;合并免疫性疾病或血液疾病;合并心、肝、肾等脏器功能障碍;近期服用过影响本研究结果的药物。两组年龄、孕周和 BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法 研究对象抽取肘静脉血约 5 mL,在室温下静置约 20 min,然后以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 15 cm,取上层血清 3 mL,放置在一 80 ℃ 的冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 水平,所用试剂盒为美国 R&D 公司产品,严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 观察指标 比较 GDM 组与对照组血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 水平;比较不同 HbA1c 水平、不同蛋白尿水平 GDM 患者血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 水平;分析 GDM 患者血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 水平之间的相关性;分析血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 对 GDM 患者肾损伤(UAER≥20 μg/min)的诊断效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 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;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断效能评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 水平比较 GDM 组血清 PGRN 水平明显高于对照组,而血清 CTRP3 和 SFRP-5 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同 HbA1c 水平 GDM 患者血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 水平比较 GDM 患者血清 PGRN 水平随着 HbA1c 水平的升高逐渐升高,血清 CTRP3 和 SFRP-5 水平随着 HbA1c 水平的升高逐渐降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PGRN(ng/mL)	CTRP3(ng/L)	SFRP-5(ng/mL)
GDM 组	118	33.69±10.47	429.45±79.32	12.80±3.90
对照组	65	12.65±2.64	495.76±81.67	22.64±5.16
t		20.669	5.356	13.409
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同 HbA1c 水平 GDM 患者血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 水平比较($\bar{x}\pm s$)

HbA1c 水平	n	PGRN (ng/mL)	CTRP3 (ng/L)	SFRP-5 (ng/mL)
<5.5%	63	25.75±6.11	491.19±53.80	15.50±3.31
5.5%~6.5%	33	38.66±2.48 ^a	376.74±17.23 ^a	10.68±0.91 ^a
>6.5%	22	48.95±4.42 ^{ab}	331.71±15.62 ^{ab}	8.25±0.67 ^{ab}
F		194.648	160.591	85.624
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 HbA1c<5.5% 的患者比较,^a $P<0.05$;与 HbA1c 为 5.5%~6.5% 的患者比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 不同蛋白尿水平 GDM 患者血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 水平比较 大量蛋白尿患者血清 PGRN 水平明显高于微量蛋白尿和无蛋白尿患者,血清 CTRP3 和 SFRP-5 水平明显低于微量蛋白尿和无蛋白尿患者,微量蛋白尿患者血清 PGRN 水平明显高于无蛋白尿患者,血清 CTRP3 和 SFRP-5 水平明显低于无蛋白尿患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同蛋白尿水平 GDM 患者血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 水平比较($\bar{x}\pm s$)

蛋白尿情况	n	PGRN(ng/mL)	CTRP3(ng/L)	SFRP-5(ng/mL)
无蛋白尿	45	26.30±7.91	496.42±68.46	16.05±3.91
微量蛋白尿	39	33.97±7.70 ^a	416.90±48.09 ^a	12.16±1.76 ^a
大量蛋白尿	34	43.14±8.39 ^{ab}	355.22±37.59 ^{ab}	9.24±1.41 ^{ab}
F		43.188	66.707	61.907
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与无蛋白尿患者比较,^a $P<0.05$;与微量蛋白尿患者比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 GDM 患者血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 水平间的相关性分析 相关性分析结果显示,GDM 患者血清 PGRN 水平与 CTRP3、SFRP-5 水平呈负相关($r=-0.713$ 、 -0.792 , $P<0.05$),而血清 CTRP3 水平与 SFRP-5 水平呈正相关($r=0.638$, $P<0.05$)。

2.5 血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 诊断 GDM 肾损伤的效能 血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 联合检测诊断 GDM 肾损伤的灵敏度为 82.1%,特异度为 93.3%,曲线下面积(AUC)为 0.932,高于各项指标单独检测。见表 4。

表 4 血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 诊断 GDM 肾损伤的效能

指标	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
PGRN	30.65 ng/mL	69.2	75.6	0.762	0.657~0.849
CTRP3	469.41 ng/L	89.7	71.1	0.827	0.729~0.901
SFRP-5	13.99 ng/mL	92.3	68.9	0.810	0.709~0.887
PGRN+CTRP3+ SFRP-5	—	82.1	93.3	0.932	0.856~0.976

注:—表示无数据。

3 讨 论

GDM 早期肾损伤的诊断仍存在一定的困难,可能与 GDM 引起肾损伤的起病较为隐匿,且妊娠期间孕妇血清肌酐水平也有一定程度升高,因此 GDM 患者肾损伤常常难以被及时发现。当孕妇血清肌酐水平>70 $\mu\text{mol/L}$ 时,临床应密切监测其肾损伤情况。肾损伤对孕妇和胎儿均会造成不良的影响,因此,寻找早期敏感的肾损伤评估指标十分必要。

本研究发现,GDM 组血清 PGRN 水平明显高于对照组,且 GDM 患者血清 PGRN 水平随着 HbA1c、UAER 水平升高逐渐升高,说明血清 PGRN 水平与 GDM 发生、发展及肾损伤情况有关,与文献报道结果类似^[4]。PGRN 是一种脂肪因子,由 593 个氨基酸组成,在糖尿病发生、发展过程中具有重要的调节作用^[5]。PGRN 可以通过影响线粒体的代谢,导致线粒体产生三磷酸腺苷,促进脂质合成代谢途径激活,同时三磷酸腺苷可减少葡萄糖的转运和吸收,导致机体血糖升高^[6]。同时 PGRN 作为一种体内广泛分泌型蛋白,对炎症反应具有重要的调节作用^[7]。有研究发现,PGRN 对 GDM 患者糖脂代谢和胰岛素抵抗具有重要的调节作用,且有助于对 GDM 患者糖脂代谢异常进行评估^[8]。本研究发现,血清 PGRN 截断值为 30.65 ng/mL 时,预测 GDM 患者发生肾损伤的灵敏度为 69.2%,特异度为 75.6%,AUC 为 0.762,说明血清 PGRN 在诊断 GDM 肾损伤方面具有较高的效能。

本研究发现,GDM 组血清 CTRP3 水平明显低于对照组,且 GDM 患者血清 CTRP3 水平随着 HbA1c、UAER 水平升高逐渐降低,说明血清 CTRP3 水平与 GDM 发生、发展及肾损伤情况有关,与文献报道的结果相似^[9]。有研究显示,妊娠早期血清 CTRP3 水平降低可引起机体的胰岛素抵抗,促进 GDM 的发

生^[10]。CTRP3 是一种脂肪因子,可以通过对炎症反应的抑制,改善胰岛素抵抗,从而达到对糖尿病的改善作用^[11]。同时,CTRP3 能抑制糖异生,减少葡萄糖的合成,通过对胰岛 β 细胞的作用,促进胰岛素分泌,从而达到降低血糖的效果^[12-13]。当血清 CTRP3 取截断值为 469.41 ng/L 时,其诊断 GDM 肾损伤的灵敏度为 89.7%,特异度为 71.1%,AUC 为 0.827,说明血清 CTRP3 在诊断 GDM 肾损伤方面具有较高的价值。

本研究显示,GDM 组血清 SFRP-5 水平明显低于对照组,且 GDM 患者血清 SFRP-5 水平随着 HbA1c、UAER 水平升高逐渐降低,说明血清 SFRP-5 水平与 GDM 发生、发展及肾损伤情况有关,与文献报道的结果一致^[14]。有研究证实,血清 SFRP-5 水平对预测妊娠早期 GDM 的发生具有一定作用^[15]。SFRP-5 是当前研究较多的脂肪因子,脂肪组织分泌 SFRP-5 通过血液循环传输到身体各个部位,其水平降低是引起胰岛素抵抗的病理生理基础,其通过影响胰岛素信号的转导过程,最终导致靶组织对胰岛素的敏感性降低,引起胰岛素抵抗^[16]。动物实验证实,注射 SFRP-5 能够增加外周组织对葡萄糖的摄取,促进脂肪氧化,有效改善胰岛素的敏感性,并发现 SFRP-5 能够在一定程度上促进胰岛 β 细胞的分化,降低 GDM 的发生风险^[17]。本研究显示,当血清 SFRP-5 取截断值为 13.99 ng/mL 时,诊断 GDM 肾损伤的灵敏度为 92.3%,特异度 68.9%,AUC 为 0.810,说明血清 SFRP-5 在诊断 GDM 肾损伤方面具有较高的价值。

本研究中,联合检测血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 能够明显提高对 GDM 肾损伤的诊断效能。相关性分析结果显示,GDM 患者血清 PGRN 水平与 CTRP3、SFRP-5 水平呈负相关,而血清 CTRP3 水平与 SFRP-5 水平呈正相关,3 项指标之间具有一定的关系,具体机制仍需要进一步研究。

综上所述,血清脂肪因子 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 参与了 GDM 的发生、发展过程,且 3 项指标联合检测对 GDM 肾损伤具有较高的诊断价值。

参考文献

- [1] 吴杭玉,叶梅,张宜生. 妊娠期糖尿病的研究进展[J]. 浙江医学,2018,40(13):1512-1515.
- [2] 王雪,蔡立夫,王堃. 血清 RBP、 β_2 -MG、CysC 水平联合检测对妊娠期糖尿病待产妇患者早期肾损害阳性检出率的影响[J]. 中国实验诊断学,2019,23(2):266-268.
- [3] MCCARTHY E A, WILLIAMSON R, SHUB A. Pregnancy outcomes for women with pre-pregnancy diabetes mellitus in Australian populations, rural and metropolitan; a review[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2019, 59

- (2):183-194.
- [4] 赵云,关雪岩,肖莹. 妊娠期糖尿病患者血清 FGF-23、PGRN 水平与糖脂代谢及胰岛素抵抗的关系[J]. 海南医学,2021,32(6):714-717.
- [5] 安艳芳,孙娜芬. 参芪降糖颗粒辅助门冬胰岛素注射液治疗妊娠期糖尿病的临床观察[J]. 中国计划生育学杂志,2018,26(4):294-298.
- [6] 刘兰星,曾钊宇,吴惠强. 妊娠期糖尿病患者血清颗粒蛋白前体水平与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 检验医学与临床,2019,16(13):1793-1795.
- [7] TODORIC J, HANDISURYA A, PERKMANN T, et al. Circulating progranulin levels in women with gestational diabetes mellitus and healthy controls during and after pregnancy[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167(4):561-567.
- [8] 左帆,张旭祥,吴斌,等. 妊娠期糖尿病患者血清 NRG4、FGF-23、PGRN 水平及其临床意义[J]. 现代生物医学进展,2020,20(20):3961-3964.
- [9] 陆玲娜. 血清脂肪因子 CTRP3、CTRP9 水平与妊娠期糖尿病的相关性[J]. 中国妇幼保健,2019,34(21):4904-4907.
- [10] 张丽倩,郭艳巍,许倩,等. 早孕期妇女血清 CTRP3 与胰岛素抵抗及 GDM 关系的研究[J]. 现代妇产科进展,2020,29(6):434-437.
- [11] XIA L, ZHANG H, SHI Q, et al. Protective role of CTRP3 and CTRP9 in the development of gestational diabetes mellitus[J]. Clin Lab, 2020, 66(11):74-82.
- [12] MORADI N, NAJAFI M, SHARMA T, et al. Circulating levels of CTRP3 in patients with type 2 diabetes mellitus compared to controls: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 169:108453.
- [13] ELSAID H H, ELGOHARY M N, ELSHABRAWY A M. Complement c1q tumor necrosis factor-related protein 3 a novel adipokine, protect against diabetes mellitus in young adult Egyptians[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(1):434-438.
- [14] 毛永宝,官文君,范茹茹. 孕产妇血清中 SHBG、NF- κ Bp65、Sfrp-5 表达与妊娠期糖尿病关系[J]. 中国计划生育学杂志,2019,27(8):1055-1057.
- [15] 陈凤玲,王春燕,孙东华,等. 不同糖耐量孕妇血浆分泌型卷曲相关蛋白 5 水平对妊娠期糖尿病的预测价值[J]. 中国妇幼保健,2018,33(24):6046-6048.
- [16] LIU L B, CHEN X D, ZHOU X Y, et al. The Wnt antagonist and secreted frizzled-related protein 5: implications on lipid metabolism, inflammation, and type 2 diabetes mellitus[J]. Biosci Rep, 2018, 38(4):1025-1036.
- [17] OZTAS E, OZLER S, ERSOY E, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by first trimester serum secreted frizzle-related protein-5 levels [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(9):1515-1519.