

- Paediatrica, 2010, 99(2): 279-282.
- [3] 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(5): 265-270.
- [4] 徐光辉, 凌国敏, 李慧敏, 等. 奥美拉唑新三联治疗十二指肠溃疡幽门螺杆菌再感染的疗效观察[J]. 海南医学, 2007, 18(12): 1-3.
- [5] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al. Kyotoglobal consensus report on Helicobacter pylori gastritis astitis [J]. Gut, 2015, 64: 1353-1367.
- [6] 刘建明. 中药治疗幽门螺杆菌感染性胃病的疗效观察[J]. 河南中医, 2014, 34(4): 943-944.
- [7] 车路阳, 赵晓东, 陈丽萍, 等. 黄连解毒汤联合头孢他啶治疗小鼠铜绿假单胞菌肺炎[J]. 吉林中医药, 2020, 40(8): 1057-1061.
- [8] 唐建华, 刘启明, 傅旭东, 等. 平幽愈胃汤治疗消化性溃疡合并幽门螺杆菌感染的临床疗效观察[J]. 医药前沿, 2020, 10(23): 237-238.
- [9] 王丽丽, 刘洋, 宰坤. 吴茱萸生物碱联合奥美拉唑治疗幽门螺杆菌感染的研究[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(14): 90-91.
- [10] 李慧, 刘茜明, 杨光勇, 等. 黄连解毒汤对小鼠 T 细胞组成及肠黏膜中细胞因子表达的影响[J]. 贵阳中医学院学报, 2019, 41(3): 28-32.
- [11] 鲁春花, 赵凯, 萨震, 等. 大黄黄连泻心汤对幽门螺杆菌感染的系统药理学研究[J]. 世界中医药, 2020, 12(15): 1699-1704.

(收稿日期: 2021-08-16 修回日期: 2021-12-09)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 09. 024

血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 在 2 型糖尿病肾病患者中的表达及临床意义*

冯小娟¹, 薄维波², 韦丽丽¹, 周保成^{1△}

1. 江苏省连云港市妇幼保健院检验科, 江苏连云港 222042;
2. 江苏省连云港市东方医院检验科, 江苏连云港 222042

摘要:目的 研究 Dikkopf 相关蛋白 1(DKK1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)在 2 型糖尿病肾病(T2DN)患者中的表达水平及临床意义。方法 选择 2020 年连云港市妇幼保健院内分泌科收治的 200 例 T2DM 患者作为研究对象, 按照尿清蛋白与肌酐比值(UACR)将患者分为正常蛋白尿组(UACR<30 mg/g)65 例, 微量蛋白尿组(30 mg/g≤UACR≤300 mg/g)70 例, 大量蛋白尿组(UACR>300 mg/g)65 例。另选取同期 70 例健康体检者作为正常对照(NC)组。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平。采用 Pearson 相关分析 UACR 与 T2DN 患者血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平的相关性; 采用单因素及多因素 Logistic 回归分析 T2DN 发生的影响因素。结果 与 NC 组比较, 正常蛋白尿组、微量蛋白尿组、大量蛋白尿组血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且微量蛋白尿组血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平明显高于正常蛋白尿组, 大量蛋白尿组血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平明显高于微量蛋白尿组与正常蛋白尿组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, UACR 与血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平均呈正相关($r=0.421, 0.563, 0.681, P<0.05$)。UACR、DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平升高是 T2DN 发生的独立危险因素($P<0.05$), 而高密度脂蛋白胆固醇水平升高则是 T2DN 发生的独立保护因素($P<0.05$)。结论 T2DN 患者血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平均明显升高, 且随着患者病情的加重其水平有增高趋势, 检测血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平可以评估肾脏受损程度。

关键词: Dikkopf 相关蛋白 1; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 单核细胞趋化蛋白-1; 2 型糖尿病肾病

中图分类号: R587.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)09-1243-05

目前, 全球的糖尿病(DM)患者已超过 1.7 亿, 并呈现出逐年增长的趋势, 而其中 2 型糖尿病(T2DM)患者占 80%~90%^[1]。我国成年人群 DM 患病率接近 11%, DM 已成为影响中老年人生活质量的主要慢

性疾病之一^[2]。糖尿病肾病(DN)是一种与糖脂代谢紊乱、血流动力学异常、遗传易感性、炎症细胞浸润和免疫失调等多种综合因素相关的 DM 慢性微血管并发症, 其主要病理改变是微血管病变引起的肾小球硬

* 基金项目: 江苏省连云港市卫生科技项目(局 201524)。

△ 通信作者, E-mail: zbc915@163.com。

本文引用格式: 冯小娟, 薄维波, 韦丽丽, 等. 血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 在 2 型糖尿病肾病患者中的表达及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(9): 1243-1247.

化、肾纤维化,易发展为终末期肾病(ESRD),具有高致残率和致死率^[2-4]。2 型糖尿病肾病(T2DN)相关生物标志物和新的治疗靶点探寻是目前临床的研究热点。Dickkopf 相关蛋白 1(DKK1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是新近发现的肾脏损伤标志物。DKK1 可抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的传导,与糖尿病微血管病变密切相关^[5];NGAL 是脂质运载蛋白超家族成员之一,正常表达于肾小管上皮细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞等,在炎症反应时呈高表达^[6];MCP-1 是细胞趋化因子家族的一类小分子细胞因子,主要由浸润的单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞以及肾小管上皮细胞合成和分泌,参与肾脏炎症损伤^[7]。本文旨在探讨血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 在 T2DN 患者不同分期中的表达水平及临床意义,以期为 T2DN 的诊断和发病机制研究提供新的思路,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年连云港市妇幼保健院内分泌科收治的 200 例 T2DM 患者作为研究对象,其诊断符合相关标准^[8]。按照尿清蛋白与肌酐比值(UACR)将患者分成 3 组,正常蛋白尿组(UACR<30 mg/g)65 例,其中男 35 例,女 30 例;年龄(55.20±9.61)岁;T2DM 病程(4.93±1.06)年;体质质量指数(BMI)为(23.64±4.58) kg/m²。微量蛋白尿组(30 mg/g≤UACR≤300 mg/g)70 例,其中男 40 例,女 30 例;年龄(53.61±8.67)岁;T2DM 病程(5.60±1.62)年;BMI(24.62±3.58) kg/m²。大量蛋白尿组(UACR>300 mg/g)65 例,其中男 40 例,女 25 例;年龄(56.30±9.78)岁;T2DM 病程(5.92±1.64)年;BMI(23.67±5.12) kg/m²。另选取同期 70 例健康体检者作为正常对照(NC)组,其中男 40 例,女 30 例;年龄(54.21±9.69)岁;BMI 为(23.88±5.74) kg/m²。所有研究对象均排除肝脏疾病、脑血管疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等。各组年龄、性别、BMI 等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,纳入的研究对象签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 检测试剂盒(酶联免疫吸附试验)购自上海抚生实业有限公司,检测设备为瑞士帝肯 TECAN 150 型酶标仪;空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、尿

素氮(BUN)、肌酐(CREA)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和尿清蛋白、尿肌酐检测试剂盒购自浙江伊利康生物技术有限公司,检测设备为日本东芝 TBA-FX800 生化分析仪;糖化血红蛋白(HbA1c)检测试剂盒(高效液相色谱法)购自深圳普门科技股份有限公司,检测设备为普门 H9 糖化血红蛋白检测仪;以上指标检测均采用原装配套试剂、校准品和质控品,且在有效期内使用,所有项目经过校准,质控在控。

1.3 方法 所有研究对象抽取空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 30 min 分离血清,置于一 80 °C 保存,用于检测 DKK1、NGAL、MCP-1、FPG、TC、TG、BUN、CREA、HDL-C、LDL-C、HbA1c。同时留取研究对象晨尿用于检测尿清蛋白和尿肌酐,计算 UACR。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行分析和处理。正态性验证采用 Kolmogorov-Smirnov 检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关进行相关性分析;采用单因素、多因素 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 各组血压、UACR 及血生化指标检测结果比较 各组收缩压、舒张压、UACR、BUN、CREA、FPG、HbA1c、TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);正常蛋白尿组、微量蛋白尿组、大量蛋白尿组收缩压、舒张压、BUN、CREA、FPG、HbA1c、TG、TC、LDL-C 水平均高于 NC 组,HDL-C 水平均低于 NC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);大量蛋白尿组 UACR、BUN、CREA 水平均高于微量蛋白尿组及正常蛋白尿组,舒张压、HbA1c、TC 水平均高于正常蛋白尿组,HDL-C 水平低于正常蛋白尿组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 各组血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平比较 与 NC 组比较,正常蛋白尿组、微量蛋白尿组、大量蛋白尿组血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平升高;且微量蛋白尿组血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平明显高于正常蛋白尿组,大量蛋白尿组血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平明显高于微量蛋白尿组与正常蛋白尿组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 各组血压、UACR 及血生化指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	UACR(mg/g)	BUN(mmol/L)	CREA(μ mol/L)
正常蛋白尿组	65	123.0±14.0*	81.0±12.0*	9.13±2.33*	8.26±2.54*	76.30±19.78*
微量蛋白尿组	70	125.0±23.0*	86.0±18.0*	89.63±22.62*▲	12.36±3.55*▲	97.92±22.54*▲
大量蛋白尿组	65	132.0±35.0*	90.0±21.0*▲	524.37±33.58*▲▲	21.60±8.68*▲▲	123.67±35.12*▲▲
NC 组	70	119.0±25.0	76.0±15.0	9.87±2.15	4.36±1.15	52.20±10.25
F		26.124	15.629	22.558	9.632	30.955
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

续表 1 各组血压、UACR 及生化指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
正常蛋白尿组	65	8.63±1.78*	8.83±1.61*	1.93±0.56*	4.66±0.87*	1.39±0.35*	2.87±0.53*
微量蛋白尿组	70	8.96±2.13*	9.13±2.06*	2.07±0.63*	5.08±0.75*	1.19±0.22*	3.12±0.55*
大量蛋白尿组	65	8.89±1.86*	9.24±2.18*▲	2.15±0.89*	5.96±1.02*▲	0.99±0.20*▲	3.59±1.25*
NC 组	70	5.36±0.99	5.33±0.96	1.52±0.53	2.66±0.87	1.62±0.45	2.17±0.13
F		8.455	30.563	16.524	18.723	48.354	22.699
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 NC 组比较,*P<0.05;与正常蛋白尿组比较,▲P<0.05;与微量蛋白尿组比较,*P<0.05。

表 2 各组血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	DKK1(ng/mL)	NGAL(ng/mL)	MCP-1(pg/mL)
正常蛋白尿组	65	46.28±5.63*	16.13±2.33*	69.32±12.36*
微量蛋白尿组	70	89.63±11.25*▲	283.23±29.62*▲	128.65±18.13*▲
大量蛋白尿组	65	563.78±38.58*▲▲	324.37±33.58*▲▲	427.89±36.86*▲▲
NC 组	70	25.36±3.22	9.87±2.15	35.24±6.99
F		23.166	42.188	17.245
P		<0.001	<0.001	0.001

注:与 NC 组比较,*P<0.05;与正常蛋白尿组比较,▲P<0.05;与微量蛋白尿组比较,*P<0.05。

2.3 相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,UACR 与血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平均呈正相关($r=0.421, 0.563, 0.681, P<0.05$)。

2.4 T2DN 发生的影响因素分析 单因素 Logistic 回归分析结果显示,T2DM 病程、BMI、UACR、HDL-C、DKK1、NGAL 和 MCP-1 是 T2DN 发生的影响因素($P<0.05$),见表 3。将单因素 Logistic 回归分析中差异有统计学意义的指标作为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析模型,结果显示,UACR、DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平升高是 T2DN 发生的独立危险因素($P<0.05$),而 HDL-C 水平升高则是 T2DN 发生的独立保护因素($P<0.05$),见表 4。

表 3 单因素 Logistic 回归分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
性别	0.027	0.309	3.411	0.209	1.027	0.985~1.271
年龄	0.019	0.312	2.167	0.263	1.020	0.145~2.309
T2DM 病程	0.076	0.037	4.252	0.039	1.079	1.004~1.160
收缩压	0.088	0.402	3.666	0.287	1.029	0.111~2.578
舒张压	0.193	0.197	0.963	0.326	1.213	0.825~1.783
BMI	0.476	0.226	4.421	0.036	1.609	1.033~2.507
UACR	0.339	0.627	4.572	0.034	1.823	1.116~2.431
BUN	0.188	0.462	6.211	0.066	1.187	0.266~2.027
CREA	0.711	0.363	8.231	0.387	0.491	0.147~2.625
FPG	0.602	0.278	3.221	0.072	1.349	0.644~3.112
HbA1c	0.311	0.402	2.369	0.444	1.088	0.111~2.578
TG	0.206	0.467	0.195	0.658	1.229	0.492~2.196
TC	0.122	0.488	5.278	0.317	1.381	0.513~1.825
HDL-C	-0.567	0.240	5.608	0.020	0.567	0.355~0.907
LDL-C	0.296	0.896	3.624	0.225	0.699	0.622~3.024
DKK1	1.289	0.755	3.112	0.001	2.195	1.266~3.287
NGAL	0.362	0.801	5.366	0.010	1.634	1.002~2.596
MCP-1	0.810	0.882	4.210	<0.001	1.642	1.233~3.267

表 4 多因素 Logistic 回归分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
T2DM 病程	0.209	0.126	2.735	0.098	1.033	0.962~1.579
BMI	0.186	0.433	0.187	0.665	0.917	0.393~2.412

续表 4 多因素 Logistic 回归分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
UACR	0.604	0.242	6.229	0.002	1.829	1.138~2.939
HDL-C	-0.231	0.113	4.179	0.005	1.259	1.010~1.625
DKK1	0.497	0.172	8.316	0.001	1.642	1.172~2.300
NGAL	0.457	0.214	4.560	<0.001	1.579	1.038~4.402
MCP-1	0.323	0.146	4.894	0.010	1.381	1.037~1.839

3 讨论

T2DN 是 T2DM 患者常见的微血管并发症,严重影响患者的生活质量,在我国 T2DN 发病率为 20%~40%,呈逐年上升趋势^[9]。目前认为,T2DN 主要是由于免疫系统、内分泌系统、炎症因子、氧化应激、脂代谢紊乱等因素共同作用引起细胞结构异常、胰岛素抵抗及血管内皮功能紊乱而导致的。由于 T2DN 存在复杂的代谢紊乱,临床较难进行早期诊断,患者常在确诊之前肾小球结构已经发生不可逆的改变,一旦发展为 ESRD,治疗将更加棘手,是 T2DM 患者死亡的主要原因之一,因此及早确诊对于延缓 T2DN 的进展意义重大^[10]。当前临床主要使用 UACR、血清 BUN 和 CREA 对肾脏的滤过和排泄功能进行判断,但这些指标个体间存在较大差异,并且容易受到较多外界因素影响^[11]。近年来,多种生物标志物的发现为 T2DN 的诊疗提供了新的思路。

DM 介导的肾脏纤维化是导致 ESRD 的原因之一,高水平葡萄糖通过促进肾脏细胞外基质的累积和系膜细胞纤维化因子的表达,增加肾小球微结构的重塑,从而导致肾脏功能障碍^[12]。DKK1 是一种分泌性糖蛋白,其通过增加 β -catenin 的降解来抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路^[13],该信号通路在高糖环境下介导了肾脏纤维化,是引起 ESRD 的重要原因。LIN 等^[14]通过细胞培养首次发现 DKK1 表达减少避免了 DM 诱导的肾小球损伤、肾脏微环境纤维基质的沉积以及尿蛋白排泄,另外,该研究进一步通过动物实验发现 DN 小鼠血清 DKK1 水平升高,肾小球系膜细

胞、足细胞和管状细胞中 DKK1 的表达均显著上调,表明肾组织的多个细胞群均可表达 DKK1。MCP-1 是一种炎症趋化因子,可由肾脏细胞分泌,其在炎症状态下可促使单核细胞向病变部位聚集,加速血管硬化和肾脏纤维化^[15]。T2DM 本身也是一种炎症反应,在高糖环境下,MCP-1 使肾小球结构损伤,导致肾脏纤维化,最终发展成为 T2DN^[16],因此,MCP-1 可作为 T2DN 患者早期诊断的标志物。NGAL 是一种灵敏的肾脏损伤标志物,通常在中性粒细胞、肾小管上皮细胞、支气管上皮黏液细胞中呈现低表达,但在受损肾脏上皮细胞中表达显著上调^[17]。刘洪等^[18]研究表明,T2DN 患者血清 NGAL 水平明显升高,且随着病情加重逐渐升高,NGAL 可作为 T2DM 早期诊断的标志物。WOODSON 等^[19]通过动物实验研究发现,在肾脏缺血再灌注损伤模型中,肾小管上皮细胞 NGAL 表达水平明显升高。以上研究均提示 NGAL 在 T2DN 的发生和进展中起到重要作用。

本研究结果显示,正常蛋白尿组、微量蛋白尿组、大量蛋白尿组血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平均明显高于 NC 组($P < 0.05$);同时随着蛋白尿水平的增加,血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平逐渐升高,提示血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 参与 T2DN 的发生、发展过程,可作为预测 T2DN 的有效指标,同时也可用于预测 T2DN 的进展,与 PARK 等^[20]的研究结果类似。Pearson 相关分析结果显示,UACR 与血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平均呈正相关($r = 0.421, 0.563, 0.681, P < 0.05$),进一步说明随着 T2DN 病情的加重,血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平会逐渐升高,因此,在临床诊疗中可通过血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平的高低对 T2DN 的严重程度进行初步判断。本研究发现,UACR、DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平升高是 T2DN 发生的独立危险因素($P < 0.05$),而 HDL-C 水平升高则是 T2DN 发生的独立保护因素($P < 0.05$)。王冲等^[21]在研究中提出 HDL-C 能降低肾脏纤维化的发生风险,RYSZ 等^[22]发现 HDL-C 具有防止肾小球动脉粥样硬化或减少动脉粥样硬化斑块体积的作用。

综上所述,T2DN 患者血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平均明显升高,且随着患者病情的加重其水平有增高趋势。检测血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 水平可以预测肾脏受损程度,对 T2DN 的诊治具有重要的参考价值。

参考文献

[1] 张利. 糖尿病肾病的诊断策略[J]. 西部医学, 2019, 31(2):170-174.
 [2] 朱清红,张吉才,康敏. 生物标志物联合检测在早期糖尿病肾病诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(2): 178-182.
 [3] SONG K H, JEONG J S, KIM M K, et al. Discordance in risk factors for the progression of diabetic retinopathy and

diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Investig, 2019, 10(3):745-752.

- [4] 曾思皓,周素娟. 糖尿病肾病及其氧化应激相关物质研究进展[J]. 中国医学工程, 2020, 28(4):37-40.
 [5] LIU S S, ZHOU P, ZHANG Y. Abnormal expression of key genes and proteins in the canonical Wnt/ β -catenin pathway of articular cartilage in a rat model of exercise-induced osteoarthritis[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(3): 1999-2006.
 [6] BANAI A, ROZENFELD K L, LEWIT D, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the prediction of acute kidney injury in chronic kidney disease patients treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2020, 32: 100695.
 [7] BANAI A, ROZENFELD K L, LOEWENSTEIN I, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the assessment of reversible versus persistent renal tubular damage in ST-segment myocardial infarction patients[J]. Blood Purif, 2021, 50(6):925-930.
 [8] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017[J]. Diabetes Care, 2017, 40(Suppl 1): S1-S135.
 [9] 陈武,邹光美. 检测血浆 25-羟基维生素 D 水平在糖尿病肾病中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(13): 1850-1853.
 [10] 石杰,高艳均,王倩. 2 型糖尿病患者糖尿病肾病患病率及其危险因素分析[J]. 华南预防医学, 2021, 47(2):228-231.
 [11] 冯松涛,刘必成. 糖尿病肾病进展性生物标志物的研究现状与挑战[J]. 生物医学转化, 2021, 2(1):28-32.
 [12] 王杰,李冰. 2 型糖尿病肾病病理改变与肾脏预后的相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(1):85-87.
 [13] 陈娜,关凤军. Wnt1/ β -catenin/DKK1 信号通路与儿童原发性肾病综合征糖皮质激素反应异质性关系研究[J]. 中南药学, 2020, 18(1):57-61.
 [14] LIN C L, WANG J Y, KO J Y, et al. Dickkopf-1 promotes hyperglycemia-induced accumulation of mesangial matrix and renal dysfunction[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(1):124-135.
 [15] 刘静,平立英. MMP-9、MCP-1、CD62P 在慢性肾脏病患者血清中的表达[J]. 中国临床研究, 2020, 33(9):1217-1220.
 [16] SIDDIQUI K, JOY S S, AL-RUBEANAN K. Association of urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) with risk factors of diabetic kidney disease in type 2 diabetes patients[J]. Int Urol Nephrol, 2019, 51(8):1379-1386.
 [17] MAHFOUZ M H, ASSIRI A M, MUKHTAR M H. Assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and retinol-binding protein 4 (RBP4) in type 2 diabetic patients with nephropathy[J]. Biomark Insights, 2016, 11:31-40.
 [18] 刘洪,冯小兰,袁晓玲,等. 糖尿病患者血清 sKlotho、NGAL、MCP-1 和 TGF- β 1 的表达及意义[J]. 河北医药,

2019, 41(2):186-189.

- [19] WOODSON B W, WANG L, MANDAVA S, et al. Urinary cystatin C and NGAL as early biomarkers for assessment of renal ischemia-reperfusion injury: a serum marker to replace creatinine? [J]. J Endourol, 2013, 27(12): 1510-1515.
- [20] PARK G Y, YU C H, KIM J S, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential predictor of adverse renal outcomes in immunoglobulin A nephropathy[J]. Korean J Intern Med, 2015, 30(3): 345-353.
- 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.09.025

- [21] 王冲, 王贵松. 异常高密度脂蛋白在慢性肾脏病中的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(4): 316-320.
- [22] RYSZ J, GLUBA-BRZÓZKA A, FRAN CZYK B, et al. The role and function of HDL in patients with chronic kidney disease and the risk of cardiovascular disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 601.

(收稿日期: 2021-09-16 修回日期: 2022-03-08)

上海市青浦区非结核分枝杆菌肺病的临床特征及菌种分布分析*

彭 荣, 龚 倩[△], 杨馨怡

复旦大学附属中山医院青浦分院检验科, 上海 201700

摘要:目的 研究上海市青浦区非结核分枝杆菌(NTM)肺病的临床特征、菌种分布。方法 选取 2017 年 1 月至 2020 年 12 月于该院住院治疗的 80 例 NTM 肺病患者作为研究对象, 对患者的年龄与性别分布、首发症状、合并疾病、病原学检查结果及影像学表现进行分析。结果 80 例 NTM 肺病患者中男 40 例, 女 40 例, 男女比例为 1:1; 年龄 24~84 岁, 中位年龄 62.28 岁。首发症状以咳嗽、咳痰最多见, 有 68 例(85.0%); 合并支气管扩张 40 例, 占 50.0%; 涂片抗酸染色结果阳性 30 例, 占 37.5%。通过 16S-23S rRNA 测序, 鉴定出胞内分枝杆菌 48 株(60.0%), 占比最高, 其次为堪萨斯分枝杆菌 16 株(20.0%)。影像学表现为支气管扩张 40 例(50.0%), 结节 24 例(30.0%), 空洞 18 例(22.5%), 斑片影 6 例(7.5%), 胸膜钙化 2 例(2.5%), 肺大泡 2 例(2.5%)。结论 上海市青浦区 NTM 肺病常发生于伴有支气管扩张的老年患者, 首发症状以咳嗽、咳痰为主, 菌种分布以胞内分枝杆菌占比最高。

关键词:非结核分枝杆菌; 抗酸染色; 菌种分布; 支气管扩张

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)09-1247-03

非结核分枝杆菌(NTM)是指在分枝杆菌属中, 除结核分枝杆菌复合群(MTC)和麻风分枝杆菌之外的其他分枝杆菌。目前共发现 190 余种 NTM^[1]。NTM 广泛存在于自然环境中, 可在水、土壤和灰尘中被检出^[2], 少部分 NTM 可对人体致病, 以肺部感染最为常见, 引起 NTM 肺病^[3]。据文献报道, 不同地区 NTM 肺病发生率不同, 气候湿润地区高于干燥地区, 东南沿海地区高于内陆地区^[4]。上海市青浦区位于东南沿海, 气候湿润, 本研究旨在更好地了解该地区 NTM 肺病患者的临床特征和菌种分布特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过查阅电子病历, 收集 2017 年 1 月至 2020 年 12 月于本院住院痰培养阳性且鉴定为 NTM 患者的临床症状、合并症、影像学表现等资料, 参照《非结核分枝杆菌病实验室诊断专家共识》^[5] 的相关标准, 最终 80 例临床资料完整且符合 NTM 肺病诊断标准的患者纳入本研究。

1.2 方法

1.2.1 涂片抗酸染色与菌种培养 收集患者痰液或肺泡灌洗液标本制片, 抗酸染色, 显微镜下观察涂片结果。通过分枝杆菌培养, 初步分离出 NTM。涂片抗酸染色和分枝杆菌培养参照《结核病实验室检验规程》^[6]。

1.2.2 菌种鉴定方法 采用 16S-23S rRNA 测序^[7], 根据 16S rRNA 基因高变区设计合成引物 16S-P1: TGGAGAGTTTGATCCTGGCTCAG, 16S-P2: ACCGCGGCTGCTGGCAC, 目的片段长度为 514 bp。16S rRNA 基因 PCR 反应条件为: 94 °C 5 min; 再经过 30 个循环, 每个循环为 94 °C 30 s, 55 °C 30 s, 72 °C 45 s; 最后 72 °C 延伸 5 min。将 16S rRNA 基因的 PCR 扩增产物送至上海派森诺生物科技有限公司进行测序, 测序结果经 Geneious 检查测序质量后上传至 NCBI 网站进行标准序列比对, 相似度达 99% 以上者为 16S rRNA 基因测序的菌种鉴定结果。

1.3 统计学处理 采用 Excel 2010 进行数据处理和分析。

* 基金项目: 上海市青浦区医苑新星项目(WY2019-06)。

[△] 通信作者, E-mail: gongqian39@aliyun.com。

本文引用格式: 彭荣, 龚倩, 杨馨怡. 上海市青浦区非结核分枝杆菌肺病的临床特征及菌种分布分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(9):