

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217(2017) 01-0027-03

2 型糖尿病早期肾脏病患者血清 sTNFR 水平及其临床意义

姚新明¹ 赵咏莉¹ 何春玲¹ 华 强¹ 高家林¹ 孔 祥¹ 叶山东²

(1.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 内分泌科,安徽 芜湖 241001; 2.安徽医科大学附属省立医院 内分泌科,安徽 合肥 230001)

【摘要】目的: 探讨 2 型糖尿病(T2DM) 早期肾脏病患者血清可溶性肿瘤坏死因子受体(sTNFR) 水平变化及临床意义。方法: 选取 2015 年 3 月~2016 年 1 月皖南医学院弋矶山医院内分泌科收治的 83 例 T2DM 不伴肾脏病患者(NK 组)、83 例 T2DM 早期肾脏病患者(DK 组) 及健康体检中心 83 名健康志愿者(NC 组) 为研究对象, 采用定量夹心酶免疫分析技术分别测定研究对象血清 sTNFR 浓度, 并对 T2DM 早期肾脏病患者血清 sTNFR 与尿白蛋白排泄率进行相关分析。结果: 与 NC 组相比, NK 组及 DK 组患者血清 sTNFR 水平差异有统计学意义($P < 0.05$) , 且与 NK 组相比, DK 组患者血清 sTNFR 水平差异有统计学意义($P < 0.05$) , T2DM 早期肾脏病患者血清 sTNFR 与尿白蛋白排泄率之间分别存在正相关关系($P < 0.05$) 。结论: T2DM 早期肾脏病患者血清 sTNFR 水平升高, 能反映糖尿病肾损害程度, 可以作为预测及评价 T2DM 早期肾脏病的新指标。

【关键词】2 型糖尿病; 糖尿病肾脏病; 可溶性肿瘤坏死因子受体

【中图分类号】R 587.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2017.01.008

Serum soluble tumor necrosis factor receptor levels in T2DM patients with early diabetic kidney disease and the clinical implications

YAO Xinming ZHAO Yongli HE Chunling HUA Qiang GAO Jialin KONG Xiang YE Shandong

Department of Endocrinology, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001 China

【Abstract】Objective: To investigate the changes of serum soluble tumor necrosis factor receptor(sTNFR) levels in patients of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with early kidney disease(DK) and the clinical implications. **Methods:** Eighty-three patients of T2DM without kidney disease and 83 T2DM with DK admitted to the Endocrinology Department of Yijishan Hospital were included from March to December of 2015 as group NK and group DK, and another 83 volunteers undergoing physical health examination were recruited from the health examination center of Yijishan Hospital in the same periods as group NC. sTNFR levels were determined by quantitative sandwich enzyme immunoassay, and the relationship between sTNFR levels and urine albumin excretion rate in group DK was analyzed. **Results:** Patients in group NK and DK had higher serum sTNFR levels than group NC($P < 0.05$) , and those in group DK had higher serum sTNFR levels than group NK($P < 0.05$) . The serum sTNFR levels were positively correlated with urinary albumin excretion rate in group DK($P < 0.05$) . **Conclusion:** Elevated serum sTNFR levels were seen in T2DM patients with early kidney disease, suggesting that this serum marker may reveal the degree of kidney damage and be used as a new indicator for predicting and evaluating the early kidney disease in patients of T2DM.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; diabetic kidney disease; soluble tumor necrosis factor receptor

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD) 系长期高血糖引起的肾脏病变, 是主要的糖尿病微血管并发症之一, 我国 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者 DKD 患病率约为 10% ~ 40%。DKD 主要特征为持续性白蛋白尿和(或) 肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) 进行性下降, 其

典型的肾脏病理改变为肾小球细胞外基质(ECM) 沉积, ECM 积聚可引起肾小球系膜区扩张、基底膜增厚, 进而进展为肾小球硬化伴不同程度的肾间质病变。DKD 的发生是长期糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、细胞因子分泌异常和肾脏血液流变学异常及遗传因素等多因素作用的结果。越来越多的

基金项目: 安徽省自然科学基金项目(1608085QH191); 弋矶山医院人才引进项目(YR201507)

收稿日期: 2016-08-16

作者简介: 姚新明(1981-), 男, 主治医师, 博士(电话) 13955321007(电子信箱) yxm6965@sina.com;

叶山东, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师(电子信箱) ysd196406@163.com, 通信作者。

研究发现在 DKD 的发病机制中炎症反应发挥重要作用,长期慢性炎症可导致 DKD 的发生^[1-2]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α) 作为重要炎症因子可能参与了 DKD 的发生。研究表明 DKD 患者体内存在较高的 TNF- α 水平,而 TNF- α 能合成及释放炎症反应细胞因子、黏附和聚集炎症反应细胞,在肾小球组织损伤中发挥作用,故与 DKD 关系密切^[3]。TNF- α 通过与靶细胞表面的肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor ,TNFR) 结合而发挥生物学功能。TNFR 根据分子量和结构的不同分为两种类型,即肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR1) 和肿瘤坏死因子受体 2(TNFR2)。TNFR1 与 TNFR2 是炎症因子,参与细胞凋亡和慢性炎症反应^[4]。可溶性 TNFR(sTNFR) 是细胞表面的 TNFR 胞外结构区部分在蛋白酶的作用下被水解脱落而成,在血液中以溶解形式存在。随着 TNF- α 增加,sTNFR 也迅速释放。米桂平研究发现早期 DKD 患者循环血中 TNFR1、TNFR2 水平升高,一定程度上反映早期 DKD 的病情^[5]。本研究旨在探讨早期 DKD 患者血中 sTNFR1、sTNFR2 水平的变化及临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 3 月~2016 年 1 月弋矶山医院内分泌科住院并临床确诊的 T2DM 患者 166 例,均符合 WHO 1999 年糖尿病诊断标准。根据尿白蛋白和肌酐的比值(ACR) ,T2DM 患者分为两组,其中 T2DM 不伴肾脏病患者(NK 组) 83 例,ACR<30 mg/g,年龄(53.7 \pm 12.3) 岁,男 45 例,女 38 例;T2DM 早期肾脏病患者(DK 组) 83 例,30 mg/g \leq ACR<300 mg/g,年龄(55.2 \pm 12.8) 岁,男 43 例,女 40 例。排除标准:①1 型糖尿病;②合并糖尿病急性并发症;③急慢性肾炎、肾病综合征;④严重感染;⑤使用糖皮质激素;⑥慢性心力衰竭;⑦恶性肿瘤;⑧妊娠及哺乳期妇女。另外选择健康体检中心 83 名健康志愿者(NC 组) 均为体检合格者,年龄(52.8 \pm 12.4) 岁,男 43 例,女 40 例。各组间的年龄、性别组成差异均无统计学意义($P>0.05$) 。

1.2 试剂及仪器 sTNFR1、sTNFR2 试剂盒(美国 CUSABIO 公司) ,尿白蛋白测定试剂盒及尿肌酐测定试剂盒(中国利德曼生化股份有限公司) ,Elx800 通用型酶联免疫检测仪(美国 BioTek 公司) ,ADVIA Centaur 全自动化学发光免疫分析仪(德国西门子公司) 。

1.3 方法

1.3.1 ACR 筛查 空腹情况下采集清晨首次尿标

本,免疫比浊法检测尿白蛋白,肌氨酸氧化酶法检测尿肌酐,ACR 为尿白蛋白排泄率。T2DM 早期肾脏病入选标准: 6 个月内的 2 次 30 mg/g \leq ACR<300 mg/g。ACR 筛查排除标准: 血糖过高、血压过高、血脂过高、慢性心力衰竭、24 h 内的剧烈运动、长时间站立、感染(尤其泌尿系统感染) 、发热等。

1.3.2 血清 sTNFR1、sTNFR2 测定 清晨抽取受检者空腹静脉血标本 3 mL,于室温放置 2 h,使用血清分离管分离血清,严格按 ELISA 试剂盒中的说明书进行检测。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度(OD 值) ,绘制 sTNFR1、sTNFR2 标准曲线,从中求得样品 sTNFR1、sTNFR2 含量(单位 pg/mL) 。

1.4 统计学处理 数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$) 表示,组间比较采用 F 检验和 q 检验,变量间的相关分析采用直线相关, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 sTNFR1、sTNFR2 水平 与健康志愿者相比,T2DM 患者血清 sTNFR1 及 sTNFR2 水平差异均有统计学意义($P<0.05$) 。且与 T2DM 不伴肾脏病患者相比,T2DM 早期肾脏病患者血清 sTNFR1 及 sTNFR2 水平差异均有统计学意义($P<0.05$) ,见表 1。

表 1 各组血清 sTNFR1、sTNFR2 检测结果 pg/mL

组别	<i>n</i>	sTNFR1	sTNFR2
NC 组	83	263.6 \pm 78.7	169.9 \pm 50.9
NK 组	83	447.9 \pm 146.5 Δ	351.2 \pm 117.4 Δ
DK 组	83	991.1 \pm 525.8*	590.4 \pm 327.6*
F 值		117.12	89.55
P 值		<0.01	<0.01

$\Delta P<0.05$ vs NC 组,* $P<0.05$ vs NK 组。

2.2 T2DM 早期肾脏病患者血清 sTNFR 水平与尿白蛋白排泄率之间相关性分析 T2DM 早期肾脏病患者血清 sTNFR1 水平与尿白蛋白排泄率之间存在正相关关系($r=0.936$, $P=0.00$) ,见图 1。T2DM 早期肾脏病患者血清 sTNFR2 水平与尿白蛋白排泄率之间存在正相关关系($r=0.919$, $P=0.00$) ,见图 2。

3 讨论

DKD 是常见的糖尿病微血管并发症,是造成终末期肾病(end stage renal disease ,ESRD) 的主要原因,也是糖尿病患者致死致残的主要因素,故早期诊断非常重要。微量白蛋白尿是糖尿病肾脏病早期出现的无症状临床表现之一,所以尿白蛋白的检测被认为是早期发现 DKD,甚至是预测病情发展变化

的良好指标,但具有一定的局限性。因为尿白蛋白的检测受很多因素的干扰,如血糖、血压、血脂、慢性心力衰竭、剧烈运动、长时间站立、感染、发热等均可影响检测结果,所以尿白蛋白并不是最适合诊断早期 DKD 的指标。因此,寻找一些更具灵敏度和特异性的早期 DKD 标志物非常必要。

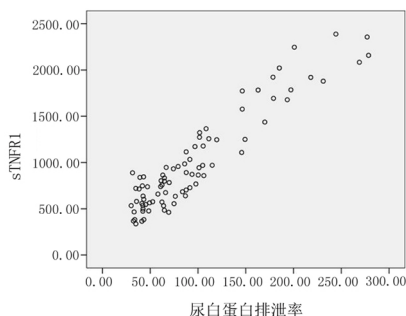


图1 sTNFR1 水平与尿白蛋白排泄率

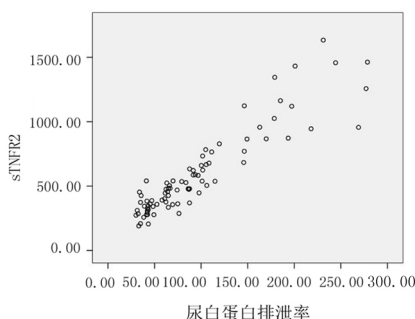


图2 sTNFR2 水平与尿白蛋白排泄率

TNF 是一种具有多种生物效应的细胞因子,主要由单核细胞、巨噬细胞产生,此外,肾脏多种细胞,如肾小球系膜细胞、肾小球和肾小管的上皮细胞、内皮细胞也可产生^[6],TNF 分为 TNF- α 与 TNF- β 两种,其中 TNF- α 起主要的生理病理作用。TNF- α 具有多种生物活性,除经典的抗肿瘤作用外,TNF- α 尚具有免疫调节、致炎等作用。适量的 TNF- α 对机体有保护作用,过量时则对机体产生损伤。Segeer 研究发现 TNF- α 通过诱导多种细胞因子诱发炎症反应^[7]。在动物模型中,TNF- α 能够增加尿白蛋白排泄及降低 GFR^[8]。TNF α 诱导的多种生物效应都依赖于靶细胞膜表面受体 TNFR1、TNFR2 的参与,TNFR1 和 TNFR2 属于 TNF- α 受体超家族,是一组 I 型单跨膜糖蛋白。有研究发现由于免疫损伤激活 TNF- α ,导致肾小球细胞的膜结合形式 TNFR1 裂解脱落至尿液,造成尿液 sTNFR1 升高^[9]。

近年来,TNFR 在糖尿病患者肾脏损害的发展中受到关注。正常情况下肾脏组织可少量表达 TNFR1 和 TNFR2,然而在病理状态下肾小球系膜细胞、肾小球和肾小管上皮细胞均可产生 TNFR1 和 TNFR2。在 2 型糖尿病患者中,TNFR1、TNFR2 随病情进展而变化,并在早期 DKD 即有明显升高^[5]。

Fernandez 等^[10]通过肾脏病理检查发现早期 DKD 患者循环血中可溶性 TNFRs 浓度的升高早于肾结构的损伤。多个研究提示不伴有蛋白尿的糖尿病患者循环中高 TNFR1 和 TNFR2 水平和明显的 GFR 下降相关^[11-12]。另有临床研究发现血清 sTNFR1、sTNFR2 浓度较高的 2 型糖尿病患者发生 ESRD 的风险明显增加^[13]。Gohda 等对 1 型糖尿病患者进行研究,结果显示 TNFR2 水平较高的患者发生 ESRD 的风险也明显增加^[14]。糖尿病控制与并发症实验/糖尿病干预与并发症流行病学研究(DCCT/EDIC)指出升高的 TNFR1 和 TNFR2 是微量白蛋白尿进展的重要独立预测指标^[15]。本研究发现 T2DM 早期肾脏病患者血清中 sTNFR1、sTNFR2 水平明显高于 T2DM 不伴肾脏病患者,且 T2DM 早期肾脏病患者血清 sTNFR1、sTNFR2 水平与尿白蛋白排泄率之间分别存在正相关关系,能反映糖尿病肾脏病变的程度。sTNFR 在肾脏损害中的作用尚不清楚,在病理条件下,sTNFR 继 TNF- α 的升高而升高,可能为 sTNFR 通过与 TNF- α 结合并中和游离的 TNF- α ,可减少 TNF- α 与细胞表面的 TNFR 结合,从而抑制 TNF- α 的多种生物学功能,其意义在于保护机体,避免 TNF- α 对机体造成过度损伤。

总之,sTNFR 水平与早期 DKD 的发生、发展相关。循环中的 sTNFR 水平能反映糖尿病肾损害程度,可能是早期 DKD 的预测指标,但是,sTNFR 与 DKD 之间的联系尚未明确,是否可以通过其水平来评判 DKD 预后需要进一步研究。

【参考文献】

- [1] 冯英凯. 糖尿病肾病微炎症及其抗炎药物的研究进展[J]. 中国药房, 2014, 25(1): 85-88.
- [2] SHIKATA K, MAKINO H. Microinflammation in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. J Diabetes Investig, 2013, 4(2): 142-149.
- [3] 危正南, 李涛, 张庆红, 等. MIF、TLR4、TNF- α 水平在糖尿病肾病患者中的变化及其临床意义[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(2): 165-168.
- [4] SANCHEZ-NIÑO MD, BENITO-MARTIN A, GONCALVES S, et al. TNF superfamily: a growing saga of kidney injury modulators [J]. Mediators of Inflammation, 2010, 2010: 984-989.
- [5] 米桂平, 王桂英. TNFR1、TNFR2 在 2 型糖尿病早期肾病中的临床意义[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(2): 208-211.
- [6] 张健美, 李英. 糖尿病肾病早期肾损伤检测指标的研究进展[J]. 河北医药, 2015, 37(8): 1232-1235.
- [7] SEGERER S, NELSON PJ, SCHLONDORFF D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies [J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(1): 152-176.

SOD 联合 NLR、PCT 在肺结核与社区获得性肺炎鉴别诊断中的应用

秦立龙, 刘 伟, 牛永亮, 潘玲玲

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 呼吸内科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨血超氧化物歧化酶(SOD) 联合中性粒细胞/淋巴细胞百分比(NLR)、降钙素原(PCT) 在肺结核(PTB) 与社区获得性肺炎(CAP) 中的鉴别诊断价值方法: 分别采用全自动生化仪、血细胞分析仪、免疫吸附双抗体夹心检测 132 例 PTB 患者、103 例社区获得性肺炎(CAP) 患者血 SOD、白细胞(WBC)、中性粒细胞(N)、淋巴细胞(L)、PCT 水平, 比较两组指标水平差异并观察 SOD 与 PCT、NLR 联合检测对 PTB 与 CAP 鉴别诊断价值及对 PTB 诊断的灵敏度和特异度。结果: PTB 患者血 SOD、NLR、PCT 明显低于 CAP 患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); PTB 组淋巴细胞与 CAP 组无明显差异($P > 0.05$)。SOD、NLR、PCT 联合检测诊断 PTB 其 ROC 曲线下面积 > 0.9 。结论: SOD 联合 NLR、PCT 对 PTB 及 CAP 鉴别诊断具有参考价值。

【关键词】超氧化物歧化酶; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 降钙素原

【中图分类号】R 563.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2017.01.009

Significance of detecting SOD, PCT and NLR levels in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia

QIN Lilong, LIU Wei, NIU Yongliang, PAN Lingling

Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To assess the clinical value of combined detecting superoxide dismutase(SOD) levels with neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) and procalcitonin(PCT) in differential diagnosis of pulmonary tuberculosis(PTB) and community-acquired pneumonia(CAP). **Methods:** Automatic biochemistry analyzer, blood cell analyzer and sandwich ELISA were used to respectively detect SOD, blood leukocytes, neutrophils, lymphocytes and PCT levels in 132 patients of PTB and 103 of CAP. The difference were compared, and the sensitivity and specificity of SOD with PCT, NLR in the diagnosis of PTB were assayed between groups. **Results:** Patients of PTB had lower SOD, PCT and NLR levels than those of CAP($P < 0.05$), yet the lymphocyte count remained no significant difference($P > 0.05$). The area under the ROC curve was greater than 0.90 by combined SOD with NLR and PCT detection. **Conclusion:** SOD combined with PCT and NLR may have reference value for the differential diagnosis of PTB and CAP.

【Key words】superoxide dismutase; neutrophil-to-lymphocyte ratio; procalcitonin

收稿日期: 2016-02-14

作者简介: 秦立龙(1989-), 男, 住院医师, (电话) 13695673826, (电子信箱) 787508319@qq.com;

陈兴无, 男, 主任医师, 硕士生导师, (电子信箱) cxw0028@126.com, 通信作者。

[8] NAVARRO JF, MORA-FERNANDEZ C. The role of TNF-alpha in diabetic nephropathy: pathogenic and therapeutic implications [J]. Cytokine Growth Factor Rev. 2006, 17(6) : 441-450.

[9] 胡杨青, 颜伟健, 王兴健. 慢性肾小球肾炎患者尿液 TNFR1 检测的临床意义 [J]. 临床肾脏病杂志, 2011, 11(11) : 498-500.

[10] FERNANDEZ-REAL JM, VENDRELL J, GARCIA I, et al. Structural damage in diabetic nephropathy is associated with TNF-alpha system activity [J]. Acta Diabetol. 2012, 49(4) : 301-305.

[11] NIEWCZAS MA, FICOCIELLO LH, JOHNSON AC, et al. Serum concentrations of markers of TNF alpha and Fas-mediated pathways and renal function in nonproteinuric patients with type 1 diabetes [J]. Clin J Am Soc Nephrol. 2009, 4(1) : 62-70.

[12] MIYAZAWA I, ARAKI S, OBATA T, et al. Association between serum soluble TNFalpha receptors and renal dysfunction in type 2 diabetic patients without proteinuria [J]. Diabetes Res Clin Pract. 2011, 92(2) : 174-180.

[13] NIEWCZAS MA, GOHDA T, SKUPIEN J, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes [J]. J Am Soc Nephrol. 2012, 23(3) : 507-515.

[14] GOHDA T, NIEWCZAS MA, FICOCIELLO LH, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes [J]. J Am Soc Nephrol. 2012, 23(3) : 516-524.

[15] LOPES VIRELLA MF, BAKER NL, HUNT KJ, et al. Baseline markers of inflammation are associated with progression to macroalbuminuria in type 1 diabetic subjects [J]. Diabetes Care. 2013, 36(8) : 2317-2323.