

血清白细胞介素-2 和白细胞介素-4 在糖尿病肾病早期诊断中的意义

刘静¹, 雷艳君², 丁凤娇¹, 刘婕¹, 荆成宝¹

(1. 安康市中心医院检验科, 陕西 安康 725000; 2. 西安交通大学医学院, 陕西 西安 710018)

摘要:目的 分析血清白细胞介素(IL)-2 和 IL-4 在糖尿病肾病(DN)早期诊断中的价值。方法 选取 DN 患者 60 例(DN 组)、糖尿病患者 60 例(DM 组)和健康体检者 60 例(对照组), 检测其血清 IL-2 和 IL-4 水平。结果 各组在性别、年龄、体质指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)上比较, 均差异无统计学意义($P > 0.05$)。DN 组患者尿肌酐(UCr)、血肌酐(SCr)均高于其他两组, 均差异有统计学意义($P < 0.05$)。DN 组患者 IL-2 水平明显低于 DM 组和对照组, 而 IL-4 水平却高于 DM 组和对照组。IL-2 和 IL-4 单独作为标记物诊断急性肾衰竭(AKI)时, ROC 曲线下面积(AUC)分别为: 0.833 和 0.952 ($P < 0.01$), 二者联合诊断时, 诊断率为 100%。结论 临床中应用单一的生物学标志物进行诊断 DN 诊断价值较低。但是, 联合各项生物学标志物进行检测可以相互弥补, 提高 DN 的诊断准确率, 有助于临床工作者早期发现 DN, 提供有效的干预措施, 减少病死率。

关键词:糖尿病肾病; 白细胞介素-2; 白细胞介素-4

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.04.015

Study on the diagnosis value of the serum IL-2 and IL-4 in early diabetic nephropathy

LIU Jing¹, LEI Yanjun², DING Fengjiao¹, LIU Jie¹, JING Chengbao¹

(1. Department of Laboratory, Ankang Central Hospital, Ankang, Shaanxi 725000, China; 2. Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710018, China)

作者简介: 刘静, 女, 副主任技师, 研究方向: 免疫学, E-mail: 1004482957@qq.com

综上所述, 应用微创针刀镜诊治膝关节痛风性关节炎患者, 不仅可作为诊断膝关节痛风性关节炎的重要辅助手段, 且可明显改善患者膝关节功能评分与 VAS 评分, 安全性较高, 疗效显著, 值得临床应用。

参考文献

- [1] 刘松波, 刘宪民, 王琪, 等. 关节镜在膝痛性关节炎诊治中的临床应用分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2011, 19(23): 1950-1953.
- [2] 张文戈, 蔡显义, 陈信军. 关节镜下清理术治疗痛风性关节炎 35 例疗效观察[J]. 新中医, 2015, 47(2): 87-88.
- [3] 中华医学会风湿病学分会. 原发性痛风诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(6): 410-413.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6): 416-419.
- [5] ESPEJO-BAENA A, CORETTI SM, FERNANDEZ JM, et al. Knee locking due to a single gouty tophus[J]. J Rheumatol, 2006, 33(1): 193-195.
- [6] KODITHUWAKKU ND, PAN M, ZHU YL, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of Chinese medicine SQ gout capsules and its modulation of pro-inflammatory cytokines focusing on

gout arthritis[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 150(3): 1071-1079.

- [7] SASEEN JJ, AGASHIVALA N, ALLEN RR, et al. Comparison of patient characteristics and gout-related health-care resource utilization and costs in patients with frequent versus infrequent gouty arthritis attacks[J]. Rheumatology (Oxford), 2012, 51(11): 2004-2012.
- [8] 陈峰, 孔祥峰, 杨波, 等. 应用膝关节镜治疗痛风性关节炎的疗效评价[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015, 8(2): 116-119.
- [9] 程亮, 康健, 樊碧发. 内镜下针刀松解及软骨射频成形术治疗膝关节骨性关节炎[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(10): 789-791.
- [10] 李层. 小针刀配合关节镜治疗膝关节骨性关节炎的疗效分析[J]. 微创医学, 2013, 8(6): 725-726.
- [11] 邓伟哲, 王宏晶, 王宇恒, 等. 微创针刀镜治疗难治性膝关节类风湿关节炎[J]. 中医正骨, 2015, 27(11): 42-44.
- [12] 周平秀, 侯燕, 王常君, 等. 序贯法联合超微创针刀镜治疗类风湿关节炎护理体会[J]. 河北中医, 2014, 36(6): 928-929.
- [13] 刘明岭, 林昌松, 关彤, 等. 中医微创针刀镜在风湿性关节炎中的应用[J]. 中医研究, 2012, 25(12): 63-65.
- [14] 向荣, 汪洋. 放血疗法治疗急性痛风性关节炎 45 例疗效观察[J]. 中国临床新医学, 2011, 4(10): 954-955.
- [15] 李学勇, 刘炬, 董亮, 等. 微创经筋针刀镜治疗痛风性关节炎 36 例[J]. 江西中医药, 2014, 45(12): 43-44.

(收稿日期: 2016-09-26, 修回日期: 2016-11-21)

Abstract: Objective To study the serum IL-2 and IL-4 in the early diagnosis of diabetic nephropathy. **Methods** The patients were divided into two groups, patients with diabetic nephropathy (DN group) and diabetic patients (DM group) and control group, 60 cases respectively. ELISA method was used to detect serum IL-2 and IL-4. **Results** Comparison of groups in gender, age, BMI, SBP, DBP, there were no significant differences ($P > 0.05$). UCr, SCr in DN group was higher than the other two groups, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of IL-2 in patients with DN was significantly lower than that of DM patients and healthy controls, and the level of IL-4 was higher than that of DM patients and healthy people. When serum IL-2 and IL-4 as a diagnostic marker of DN individually, the areas under the ROC curve (AUC) were: 0.833 and 0.952 ($P < 0.01$). The diagnostic rate was 100% when the combination of the two at the time of diagnosis. **Conclusions** The value of application of single biological markers for diagnosis of DN in clinical diagnosis is lower. However, combined with the biological markers for detection can make up for each other, and improve the diagnostic accuracy of DN, which contribute to the clinical workers in early detection of DN and provide effective intervention measures, reduce the mortality rate.

Keywords: diabetic nephropathy; interleukin-2; interleukin-4

糖尿病(DM)属于代谢性疾病,其中糖尿病肾病(DN)是DM最严重的微血管并发症^[1-2]。目前DN诊断主要依靠尿白蛋白测定,但当出现尿白蛋白时说明肾脏已经发生损害。如果不能在早期及时的诊断及治疗,DN会持续恶化,导致慢性肾功能衰竭^[3-4]。大量的研究证实,在DN早期的病变是可逆转的,由此可见DN的早期诊断意义重大^[5-6]。目前DN早期的诊断指标分为血液指标及尿液指标,血液中的指标有白细胞介素-2(IL-2)和白细胞介素-4(IL-4)、结缔组织生长因子(CTGF)、内脏脂肪素(visfatin)等,尿液中的指标有铜蓝蛋白(CP)、游离脂肪酸(FFA)、葡萄糖醛酸转移酶(UDP)、视黄醇结合蛋白(RBP)等^[7]。虽然DN的早期诊断指标很多,但是目前仍未有研究证实某个指标是可靠的。本研究测定IL-2和IL-4在DN患者中的含量,探讨分析IL-2和IL-4在DN患者早期诊断的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年6月—2013年6月在安康市中心医院被确诊为DN患者60例,单纯DM患者60例,健康的体检者60例作为研究对象。其中男性98例,女性82例,年龄40~70岁,平均年龄(49.1 ± 11.3)岁。入选标准:(1)DN患者尿蛋白排泄率 $> 20 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$,并排除其他肾脏疾病合并症;(2)DM患者尿蛋白排泄率 $< 20 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$;(3)健康体检者排除其他重要器官疾病,肾功能正常,无肾病及糖尿病家族史。将患者分为三组,分别为DN组、DM组、对照组各60例。本研究经安康市中心医院伦理委员会批准,所有患者或患者监护人均

已签署知情同意书。

1.2 研究方法 分别对DN组、DM组和对照组患者采集晨空腹血5 mL,分离血清后,放置于 -20°C 下,在 $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 下离心,取上清液测定。血清IL-2和IL-4测定均采用ELISA法,所有操作均严格按照试剂盒(上海通蔚生物科技有限公司)说明书进行。

1.3 统计学方法 所有数据结果均采用SPSS 17.0统计软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 t 检验或方差分析,计数资料以例数及率表示,采用 χ^2 检验及Fisher精确概率法,此外分别做出3个ROC曲线并算出曲线下面积(AUC),对血IL-2和IL-4的准确性、灵敏度和特异度进行评价。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、DM组和DN组患者各项临床指标

各组在性别、年龄、体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)上比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$)。DN组患者尿肌酐(UCr)、血清肌酐(SCr)均高于其他两组,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 DN、DM和对照组患者血清IL-2和IL-4水平比较 DN患者IL-2水平明显低于DM组和对照组,而IL-4水平却高于DM组和对照组。见表2。

2.3 IL-2和IL-4的ROC曲线 IL-2和IL-4单独作为标记物诊断AKI时,ROC曲线下面积(AUC)分别为:0.833和0.952($P < 0.01$),两者联合诊断时,诊断率为100%。见图1。

表1 对照组、DM组和DN组患者各项临床指标

项目	对照组(n=60)	DM组(n=60)	DN组(n=60)	P值
性别/例				0.655
男性	34	32	29	
女性	26	28	31	
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	52.63 $\pm$ 10.81	54.82 $\pm$ 13.11	51.67 $\pm$ 9.60	0.507
BMI/(kg $\cdot$ m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	21.84 $\pm$ 3.60	21.54 $\pm$ 2.49	22.37 $\pm$ 3.27	0.289
SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	118.22 $\pm$ 16.41	125.58 $\pm$ 12.84	130.12 $\pm$ 14.59	0.007
DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	76.84 $\pm$ 9.21	78.13 $\pm$ 4.57	82.89 $\pm$ 6.62	0.321
UCr/(mg $\cdot$ g ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	9.56 $\pm$ 3.95	12.31 $\pm$ 3.81	110.91 $\pm$ 56.60	0.002
SCr/(μ mol $\cdot$ L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	58.32 $\pm$ 14.78	67.59 $\pm$ 19.93	78.82 $\pm$ 5.27	0.001

表2 DN、DM和对照组患者血清IL-2和IL-4

水平比较/(ng $\cdot$ L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-2	IL-4
对照组	60	6.81 $\pm$ 0.48	0.81 $\pm$ 0.21
DN组	60	2.91 $\pm$ 0.38	1.21 $\pm$ 0.20
DM组	60	4.12 $\pm$ 0.33	1.01 $\pm$ 0.19

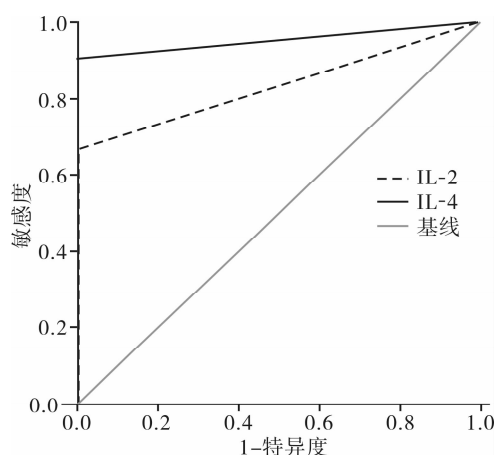


图1 IL-2和IL-4的ROC曲线

3 讨论

DM是一种全身性的代谢性疾病,主要特征就是血糖长时间高于正常值,引起全身微循环障碍,使得心脑血管、四肢血管、视网膜及肾脏发生器质性病变^[8-9]。DN是DM多种并发症中的一种,它是由于肾脏的微血管发生病变,导致肾功能减退,严重威胁患者生命健康。其进展可分为五个阶段,最终可能引起肾衰竭^[10]。目前临床中DN的诊断主要依靠微量白蛋白尿为主,但是由于微量白蛋白尿的产生是由于肾小管滤过功能明显受损所致,肾功能的退化早于尿蛋白的出现,只有当DN发展到第Ⅲ期时才会发生改变,所以当出现微量蛋白尿的时候已发生肾功能损害。有研究证实,在DN的早期进行干预治疗,可以完全逆转肾脏的病变^[11]。但是,如果肾脏已进入第Ⅲ期,只能延缓肾功能的

恶化及进展。

目前虽然关于DN相关诊断指标很多,但是大多数只注重于某种独立诊断指标在DN早期诊断的灵敏度和特异度。由于DN的发病机制的复杂性和多样性,至今未能有哪个诊断指标能够成为DN早期患者诊断的金标准。临床工作者指出,把几个不同的指标联合应用来诊断DN可以提高特异度和灵敏度。

白细胞介素是非常重要的细胞因子,对维持正常肾脏的结构和功能有着举足轻重的作用。当肾脏发生病理性改变时,细胞因子会发生改变,影响肾脏功能和机构异常变化的进程。本研究证明,在DN患者中,IL-2明显低于健康人群,IL-4明显高于健康人群,表明IL-2和IL-4与DN有着密切的关系。

IL-2又称为T细胞生长因子,主要由T细胞产生,其主要功能为活化T细胞,促进细胞因子产生,刺激自然杀伤细胞(NK)增殖及增强NK杀伤活性^[12]。当机体受微生物感染时机体会产生IL-2做为免疫应答的一部分,通过与淋巴细胞表面的IL-2受体结合来区别“自己”和“非己”。IL-2是阻止DN发生的一种重要细胞因子,它能够抑制炎症反应的发生。本研究发现,DN患者IL-2水平明显低于DN患者和健康人群,我们认为原因可能是当肾脏发生病变时,病变侵及肾脏固有细胞,抑制了细胞产生IL-2,同时发生负反馈导致T细胞活化减少分泌更少的IL-2。此种反应的发生降低了NK细胞及巨噬细胞的能力,使得炎症反应进一步发展^[13-14]。

IL-4是Th2细胞分泌的细胞因子。它的主要作用是促进B细胞增殖和分化,促进Th0细胞向Th2细胞分化,抑制Th1细胞活化及分泌细胞因子,在调节体液免疫中起关键性作用^[15-16]。本研究发现,IL-4水平高于DN患者和健康人群。我们认为

这可能是因为当病变侵及肾脏时,刺激肾脏上皮细胞、内皮细胞等产生 IL-4,同时 IL-4 的产生又抑制了 Th1 细胞的活化和分泌,导致 IL-2 的产生减少。IL-2 和 IL-4 两者可能是相互抑制作用。故我们分析两种因子相互结合可提高 DN 的诊断准确性。对 DN 诊断的准确性进行评价后得出,IL-2 和 IL-4 单独作为标记物诊断 DN 时,ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.833 和 0.952 ($P < 0.01$),二者联合诊断时,诊断率为 100%。多项的联合检测能够提高 DN 早期诊断率,远远高于单项检测的准确性。

综上所述,临床中应用单一的生物学标志物进行诊断 DN 诊断价值较低。但是,联合各项生物学标志物进行检测可以相互弥补,提高 DN 的诊断准确率,有助于临床工作者早期发现 DN,提供有效的干预措施,减少病死率。

参考文献

- [1] 甘华侠,熊琪辉,刘建英. 2 型糖尿病肾病患者血清 HPA 及 IL-2 水平变化的临床意义[J]. 重庆医学,2013,42(6):624-626.
- [2] 罗红林,纪宏革,徐长根,等. 老年 2 型糖尿病病患者白细胞介素与尿微量白蛋白/肌酐比值的相关性[J]. 江苏大学学报(医学版),2013,23(5):411-413.
- [3] 王爱红,毛雄伟,王孝芳,等. 血清 Hcy,CRP,IL-6 和 IL-8 联检对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 放射免疫学杂志,2013,26(4):508-509.
- [4] 吴继华,徐震,朱同华,等. 血清 CysC 检测在早期诊断 2 型糖尿病肾病中的意义[J]. 标记免疫分析与临床,2014,21(2):155-157.
- [5] FAN YY,LY LH,BARHOUMI R,et al. Dietary docosahexaenoic acid suppresses T cell protein kinase C theta lipid raft recruitment and IL-2 production[J]. J Immunol,2004,173(10):6151-6160.
- [6] MURRAY KJ,GROM AA,THOMPSON SD,et al. Contrasting cytokine profiles in the synovium of different forms of juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis: prominence of interleukin 4 in restricted disease[J]. J Rheumatol,1998,25(7):1388-1398.
- [7] MORRIS SW,KIRSTEIN MN,VALENTINE MB,et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma[J]. Science,1994,263(5151):1281-1284.
- [8] JOLLY CA,JIANG YH,CHAPKIN RS,et al. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids suppress murine lymphoproliferation, interleukin-2 secretion, and the formation of diacylglycerol and ceramide[J]. J Nutr,1997,127(1):37-43.
- [9] CHEN X,BUMEL M,MNNEL DN,et al. Interaction of TNF with TNF receptor type 2 promotes expansion and function of mouse CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cells[J]. J Immunol,2007,179(1):154-161.
- [10] AKASHI K,KONDO M,VON FREEDEN-JEFFERY U,et al. Bcl-2 rescues T lymphopoiesis in interleukin-7 receptor-deficient mice[J]. Cell,1997,89(7):1033-1041.
- [11] PAE HO,OH GS,CHOI BM,et al. Carbon monoxide produced by heme oxygenase-1 suppresses T cell proliferation via inhibition of IL-2 production[J]. J Immunol,2004,172(8):4744-4751.
- [12] SCREPANTI I,MORRONE S,MECO D,et al. Steroid sensitivity of thymocyte subpopulations during intrathymic differentiation. Effects of 17 beta-estradiol and dexamethasone on subsets expressing T cell antigen receptor or IL-2 receptor[J]. J Immunol,1989,142(10):3378-3383.
- [13] BURCHILL MA,YANG J,VOGTENHUBER C,et al. IL-2 receptor beta-dependent STAT5 activation is required for the development of Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. J Immunol,2007,178(1):280-290.
- [14] OKAZAKI H,ITO M,SUDO T,et al. IL-7 promotes thymocyte proliferation and maintains immunocompetent thymocytes bearing alpha beta or gamma delta T-cell receptors in vitro: synergism with IL-2[J]. J Immunol,1989,143(9):2917-2922.
- [15] SUDA T,MURRAY R,GUIDOS C,et al. Growth-promoting activity of IL-1 alpha,IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in combination with IL-2,IL-4, or IL-7 on murine thymocytes. Differential effects on CD4/CD8 subsets and on CD3⁺/CD3⁻ double-negative thymocytes[J]. J Immunol,1990,144(8):3039-3045.
- [16] TAGAYA Y,MAEDA Y,MITSUI A,et al. ATL-derived factor (ADF), an IL-2 receptor/Tac inducer homologous to thioredoxin; possible involvement of dithiol-reduction in the IL-2 receptor induction[J]. EMBO J,1989,8(3):757-764.
- [17] FRENKEL D,HUANG Z,MARON R,et al. Nasal vaccination with myelin oligodendrocyte glycoprotein reduces stroke size by inducing IL-10-producing CD4⁺ T cells[J]. J Immunol,2003,171(12):6549-6555.
- [18] HOBBS MV,WEIGLE WO,NOONAN DJ,et al. Patterns of cytokine gene expression by CD4⁺ T cells from young and old mice[J]. J Immunol,1993,150(8 Pt 1):3602-3614.
- [19] ERNST DN,HOBBS MV,TORBETT BE,et al. Differences in the expression profiles of CD45RB, Pgp-1, and 3G11 membrane antigens and in the patterns of lymphokine secretion by splenic CD4⁺ T cells from young and aged mice[J]. J Immunol,1990,145(5):1295-1302.
- [20] POSNETT DN,EDINGER JW,MANAVALAN JS,et al. Differentiation of human CD8 T cells: implications for in vivo persistence of CD8⁺ CD28⁻ cytotoxic effector clones[J]. Int Immunol,1999,11(2):229-241.

(收稿日期:2016-07-05,修回日期:2016-07-17)