

糖尿病肾病患者血清三叶因子 3 水平的变化及其临床意义分析

王霜,杨正国,杨波,郑金亮,贾伟,赵金娟

(解放军第一四八医院内分泌科,山东 淄博 255300)

摘要:目的 观察糖尿病肾病(DN)患者血清三叶因子 3(TEF3)水平的变化,并分析其临床意义。方法 回顾性分析 2015 年 3 月至 2016 年 8 月在解放军第一四八医院接受治疗的 45 例 DN 患者的临床资料,同期选取院内体检正常者 40 例为对照组。比较两组血清 TEF3、炎症因子和血脂水平的差异,分析 DN 患者 TEF3 水平与炎症因子和血脂水平的相关性。结果 DN 组患者的 TEF3、白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-6(IL-6)和超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平分别为 $(15.86 \pm 2.34) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(50.16 \pm 8.98) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(13.96 \pm 2.08) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(7.83 \pm 0.73) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,明显高于对照组,差异有统计学意义($t = -18.608$ 、 -17.817 、 -21.374 、 -53.140 , $P < 0.001$);DN 组患者的三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)和同型半胱氨酸(Hcy)水平分别为 (2.46 ± 0.51) 、 (4.95 ± 1.03) 、 $(2.46 \pm 0.55) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(30.01 \pm 5.04) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,明显高于对照组($t = -6.613$ 、 -7.692 、 -7.924 、 -15.331 , $P < 0.001$),高密度脂蛋白(HDL-C)水平低于对照组($t = 3.974$, $P < 0.001$);DN 患者的 TEF3 水平与 IL-18、IL-6、hs-CRP、TG、TC、LDL-C 和 Hcy 水平正相关($r = 0.465$ 、 0.398 、 0.413 、 0.382 、 0.402 、 0.369 、 0.352 , $P = 0.012$ 、 0.027 、 0.035 、 0.019 、 0.033 、 0.041 、 0.025),而与 HDL-C 水平负相关($r = -0.422$, $P = 0.030$)。结论 DN 患者的 TEF3 水平较高,且与患者的血清炎症因子和血脂等水平密切相关,可作为临床监测的重要指标之一。

关键词:糖尿病肾病;三叶因子 3;炎症因子;血脂;相关分析

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.11.040

Changes of serum TFF3 level in DN patients and its clinical significance

WANG Shuang, YANG Zhengguo, YANG Bo, ZHENG Jinliang, JIA Wei, ZHAO Jinjuan

(Department of Endocrinology, The 148th Hospital of PLA, Zibo, Shandong 255300, China)

Abstract: Objective To observe the changes of serum level of three leaf factor 3 (TEF3) in patients with diabetic nephropathy (DN) and to analyze its clinical significance. **Methods** The clinical data of DN patients who received treatment in The 148th Hospital of PLA from March 2015 to August 2016 were analyzed retrospectively. The clinical data of healthy physical examinees in the same hospital during the same period were selected as the control group. The differences of serum TEF3, inflammatory cytokines and serum lipid levels were compared between the two groups, and the correlation between serum TEF3 levels and inflammatory cytokines as well as serum lipid levels in patients with DN were analyzed. **Results** The levels of TEF3, interleukin-18 (IL-18), interleukin-16 (IL-16) and high sensitive C reactive protein (hs-CRP) in the DN group were $(15.86 \pm 2.34) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $(50.16 \pm 8.98) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $(13.96 \pm 2.08) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, and $(7.83 \pm 0.73) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively, which were significantly higher than those in the control group; the differences were statistically significant ($t = -18.608$, -17.817 , -21.374 , -53.140 , $P < 0.001$). The levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL-C) and homocysteine (Hcy) in the DN group were $(2.46 \pm 0.51) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $(4.95 \pm 1.03) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $(2.46 \pm 0.55) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, and $(30.01 \pm 5.04) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively, which were significantly higher than those in the control group ($t = -6.613$, -7.692 , -7.924 , -15.331 , $P < 0.001$). High density lipoprotein (HDL-C) level in the DN group was lower than that in the control group ($t = 3.974$, $P < 0.001$). There was a positive correlation between TEF3 level and IL-18, IL-16, hs-CRP, TG, TC, LDL-C and Hcy levels of DN patients ($r = 0.465$, 0.398 , 0.413 , 0.382 , 0.402 , 0.369 , 0.352 ; $P = 0.012$, 0.027 , 0.035 , 0.019 , 0.033 , 0.041 , 0.025), and there was a negative correlation between TEF3 level and the level of HDL-C ($r = -0.422$, $P = 0.030$). **Conclusion** The level of TEF3 in patients with DN is higher, and is closely related with the levels of serum inflammatory cytokines and blood lipid of DN patients, which can be used as one of the important indicators of clinical monitoring.

Key words: Diabetic nephropathy; Three leaf factor 3; Inflammatory cytokines; Blood lipid; Correlation analysis

糖尿病肾病(DN)是常见的糖尿病并发症之一,发病率大于0.005%,并且近年来发病率呈逐年上升的趋势^[1]。DN的长期发生发展严重影响患者的生活质量,可以导致患者不良临床结局,预后较

差^[2]。分子生物学研究显示,分子水平的相关生物学因子的改变,可以造成肾小球或者肾脏基底膜的损伤,进而促进DN的发生发展,对于相关致病因子的研究,可以为揭示DN的发病机制、DN的临床预

后评估提供理论参考。血清三叶因子 3 (TEF3) 是三叶因子家族重要成员之一,能够通过对下游炎症因子白细胞介素-6 (IL-6) 等的诱导激活,促进病情的发生进展^[3]。现探讨 DN 患者血清 TEF3 表达水平的变化及其与患者细胞炎症因子等的相关关系,以期为同行提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 3 月至 2016 年 8 月在解放军第一四八医院接受治疗的 DN 患者的临床资料。DN 患者的纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)符合 DN 的诊断标准;(3)无心脏、脑、肺等其他系统严重疾病者。排除标准:(1)临床资料不完整者;(2)合并糖尿病急性并发症(高渗性昏迷、糖尿病酮症酸中毒)等。根据纳入和排除标准共纳入 DN 患者 45 例,其中男性 27 例,女性 18 例,年龄 (56.35 ± 3.12) 岁,年龄范围为 45 ~ 72 岁。同期选择院内体检正常者为对照组。对照组纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 周岁;(2)无心、肝、肺等系统严重疾病者。排除标准:有肾实质病变者。根据纳入排除标准共纳入对照组 40 例,其中男性 25 例,女性 15 例,年龄 (56.31 ± 3.35) 岁,年龄范围为 43 ~ 74 岁。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经解放军第一四八医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者清晨采集空腹静脉血,离心分离血清 ($10\,000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,离心半径 $R = 10\text{ cm}$),血清 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待测,采集标本后 1 周内采用瑞士罗氏全自动生化分析仪 E170 模块检测血清 TEF3、白细胞介素-18 (IL-18)、IL-6 和超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP),检测试剂盒购自上海泰康生物科技有限公司;采用电化学发光全自动免疫分析仪(美国雅培 i2000)及试剂盒检测三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 和同型半胱氨酸 (Hcy),测定具体检测方法严格按照试剂盒说明书进行,试剂盒内配有质控血清或质控标准品。

1.3 评价指标 检测两组患者血清 IL-18、IL-6、hs-CRP、TEF3 和 TG、TC、LDL-C、HDL-C、Hcy 等实验室指标水平的差异,分析 DN 患者 TEF3 水平与血脂水平和炎症因子的相关性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 11.5 进行数据统计分析。计数和计量资料分别采用例 (%) 和 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组评价指标的比较采用成组 t 检验。DN 患者 TEF3 水平与血脂水平和炎症因子的相关性分析采用 Pearson 相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 两组血清 TEF3、炎症因子水平的比较 DN 组患者的 TEF3、IL-18、IL-6 和 hs-CRP 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义 ($t = -18.608$ 、 -17.817 、 -21.374 、 -53.140 , $P < 0.001$)。具体数据见表 1。

表 1 两组血清 TEF3、炎症因子水平的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TEF3/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-18/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-6/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	hs-CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	40	8.02 ± 1.35	22.37 ± 4.32	6.03 ± 1.15	1.45 ± 0.22
DN 组	45	15.86 ± 2.34	50.16 ± 8.98	13.96 ± 2.08	7.83 ± 0.73
t 值		-18.608	-17.817	-21.374	-53.140
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组血脂等实验室指标水平的比较 DN 组患者的 TG、TC、LDL-C 和 Hcy 水平明显高于对照组 ($t = -6.613$ 、 -7.692 、 -7.924 、 -15.331 , $P < 0.001$), HDL-C 水平低于对照组 ($t = 3.974$, $P < 0.001$),差异有统计学意义。具体数据见表 2。

表 2 两组血脂等实验室指标水平的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	LDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	Hcy/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	40	1.83 ± 0.34	3.48 ± 0.67	1.65 ± 0.36	1.38 ± 0.25	15.86 ± 3.12
DN 组	45	2.46 ± 0.51	4.95 ± 1.03	2.46 ± 0.55	1.12 ± 0.34	30.01 ± 5.04
t 值		-6.613	-7.692	-7.924	3.974	-15.331
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 DN 患者 TEF3 水平与炎症因子和血脂水平的相关性分析 DN 患者的 TEF3 水平与 IL-18、IL-6、hs-CRP、TG、TC、LDL-C 和 Hcy 水平正相关 ($r = 0.465$ 、 0.398 、 0.413 、 0.382 、 0.402 、 0.369 、 0.352 , $P = 0.012$ 、 0.027 、 0.035 、 0.019 、 0.033 、 0.041 、 0.025),而与 HDL-C 水平负相关 ($r = -0.422$, $P = 0.030$)。具体数据见表 3。

表 3 DN 患者 TEF3 水平与炎症因子和血脂水平的相关分析

项目	r 值	P 值
TEF3 vs. IL-18	0.465	0.012
TEF3 vs. IL-6	0.398	0.027
TEF3 vs. hs-CRP	0.413	0.035
TEF3 vs. TG	0.382	0.019
TEF3 vs. TC	0.402	0.033
TEF3 vs. LDL-C	0.369	0.041
TEF3 vs. HDL-C	-0.422	0.030
TEF3 vs. Hcy	0.352	0.025

3 讨论

高血糖状态主要通过影响肾脏血流动力学而致肾脏损害,同时糖尿病患者终末代谢产物也释放

增加,也可促进 DN 的发生及发展^[4]。DN 如长期得不到有效治疗,就会出现终末期肾衰竭的表现,包括肾小球硬化、肾小管重吸收、肾小球滤过功能丧失,导致病死率的上升^[5-6]。DN 患者行肾小球滤过率检查往往无明显阳性发现,而肾脏穿刺活检虽然为诊断的金标准,但属于有创检查,且费用偏高,不具有临床筛查价值。因此寻找有效的血清标志物,为 DN 患者的早期诊断提供新的指标或者方法,对于抑制早期 DN 的病情进展,提高早期疾病的诊断水平均具有重要的价值。

TEF3 结构上包含了二巯基共价键和 P 结构单位,可以通过结合肾小球基底膜细胞上的糖蛋白结合受体,进而导致局部肾小球细胞的氧化应激障碍,并且能够通过促进嗜酸性粒细胞、巨噬细胞及单核细胞等对肾小球基底细胞的结合从而导致肾功能的损伤。近年来的研究也显示,TEF3 在诱导下游细胞炎症因子 IL-6、IL-10 等的激活方面发挥了重要的作用,从而加剧了肾单位的缺血性损伤和自身性修复障碍的过程^[7-8]。虽然有研究探讨了 TEF3 在 DN 患者血清中的异常表达,但缺乏对于 TEF3 与 DN 患者血清炎症因子指标关系的研究,并且样本量偏少,临床资料的收集偏倚比较严重,这将影响研究的可信性。

本研究发现,DN 患者血清中的 TEF3 表达水平较对照组明显升高,提示 TEF3 可能参与了 DN 的发生发展。TEF3 表达水平的上升通过加剧肾小球基底膜间质细胞的凋亡,促进了肾小球的重吸收障碍,进而加剧肾脏功能的损伤。Morton 等^[9-10] 回顾性分析了 83 例 DN 患者的临床资料后发现,DN 患者血清 TEF3 的表达水平上升 25% 以上,并且进一步发现 DN 患者的肾脏代偿功能越差,TEF3 的表达水平升高越高,与本研究的结论较为相似。hs-CRP 及 IL-18、IL-6 等细胞炎症因子是 DN 病情进展的独立风险因素^[4,11-12],IL-18、IL-6 等的上升可以导致 DN 不良临床预后的发生,本研究发现 IL-18、IL-6 等相关细胞炎症因子表达的异常上升可以进一步加剧肾小球的氧化应激损伤。但需要注意的是,学者们^[5,13] 在研究发现 hs-CRP 在 DN 患者血清中并不存在异常表达,此研究结果与本研究存在一定的差别,可能与样本量不足、检测方法不统一等因素有关。TG、TC、LDL-C、Hcy 等脂蛋白代谢指标,在评估 DN 的过程中具有重要的参考价值^[14-15],TG、TC 等指标的上升往往提示病情的恶化,本研究发现 DN 组患者的 TG、TC、LDL-C 和 Hcy 水平明显高于对照组,而相关性分析也发现,TEF3 水平与血清细胞炎

性因子及 TG、TC、LDL-C、Hcy 水平均呈现了正性相关关系,提示 TEF3 对于 DN 患者病情的影响可能与通过上调血清细胞炎症因子或者 TG、TC 等脂蛋白代谢有关,但具体的机制仍然需要进一步探讨。

综上所述,在 DN 患者血清中,TEF3 的表达明显上升,同时 TEF3 与 IL-18、IL-6、hs-CRP、TG、TC、LDL-C 和 Hcy 等具有显著的相关性,临床上后续研究可以增加对于 TEF3 在 DN 患者病情评估或者临床预后参考中的诊断学价值分析。

参考文献

- [1] 赵龙,关广聚. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中华肾脏病杂志,2013,29(7):554-558.
- [2] 林红军,吴风,王丽娜. 老年糖尿病患者血清脂蛋白 a 和胱抑素 C 与微血管并发症的关系[J]. 中国老年学杂志,2015,35(4):908-909.
- [3] 周帅,符国珍. 三叶因子 3 研究进展[J]. 海南医学,2012,23(8):123-125.
- [4] SUN H, YUAN Y, SUN ZL. Cholesterol contributes to diabetic nephropathy through SCAP-SREBP-2 pathway[J]. Int J Endocrinol, 2013,2013:592576.
- [5] 林浩,熊石龙. 2 型糖尿病肾病患者血清脂蛋白(a)和超敏 C 反应蛋白的变化及其相关性分析[J]. 中南医学科学杂志,2013,41(4):375-378.
- [6] 王艳梅. 瑞舒伐他汀对 2 型糖尿病患者低密度脂蛋白胆固醇和高敏 C 反应蛋白的影响[J]. 中国老年学杂志,2012,32(12):2588-2589.
- [7] 孙勇,王良喜,孙曙光,等. 人三叶因子 3 基因启动子区的生物信息学分析[J]. 医学研究生学报,2013,26(4):340-342.
- [8] 曹正欣,杨凤英. 2 型糖尿病患者血清三叶因子与尿蛋白排出率相关性研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2014,35(20):2981-2982.
- [9] MORTON J, ZOUNGAS S, LI Q, et al. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: Results of the ADVANCE study[J]. Diabetes Care, 2012(11):2201-2206.
- [10] 蔡克银,徐梅华,谢军. 糖尿病肾脏疾病患者血清三叶因子水平变化的临床意义[J]. 临床肾脏病杂志,2014,14(1):28-31.
- [11] TSUN JG, YUNG S, CHAU MK, et al. Cellular cholesterol transport proteins in diabetic nephropathy[J]. PLoS One, 2014,9(9):e105787. doi:10.1371/journal.pone.0105787.
- [12] 王宏献,柴可夫. 同型半胱氨酸及 C 反应蛋白与糖尿病肾病中医证候关系研究[J]. 中华中医药杂志,2013,28(3):778-780.
- [13] 刘晓敏,董哲毅,陈香美. 表观遗传修饰在糖尿病肾病发病机制中的作用研究进展[J/CD]. 中华肾病研究电子杂志,2016(4):177-181. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2016.04.008.
- [14] 王慧平,阿孜亚,伊雪. 血清脂蛋白(a)与 2 型糖尿病及其微血管并发症的相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志,2014,24(12):1740-1741,1747.
- [15] 张丽红,梁美春,王宏斌,等. 联合检测血清 CRP、Hcy、尿 RBP 对 MD_2 早期肾损害的诊治价值[J]. 中国卫生检验杂志,2013,23(15):3078-3080.

(收稿日期:2016-11-18,修回日期:2017-04-01)