引用本文:陶俊,周漫,李艳.2型糖尿病病人估算肾小球滤过率与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J].安徽医药,2021,25(10):1954-1957.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.10.011.**

◇临床医学◇

2型糖尿病病人估算肾小球滤过率与糖尿病视网膜病变的相关性研究

陶俊,周漫,李艳

作者单位:武汉大学人民医院检验医学中心,湖北 武汉 430060

通信作者:李艳,女,教授,博士生导师,研究方向为感染性疾病的实验室诊断,Email: yanlitf1120@163.com

基金项目:国家自然科学基金(81772265)

摘要: **目的** 探讨2型糖尿病病人估算肾小球滤过率(eGFR)与糖尿病视网膜病变(DR)的相关性。**方法** 2018年10月至2019年4月武汉大学人民医院内分泌科收治的204例2型糖尿病病人,根据其是否并发糖尿病视网膜病变,将其分为无视网膜病变(NDR)组88例,视网膜病变(DR)组116例。分别对两组研究对象的预估肾小球滤过率(eGFR)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)等生化指标进行检测,对比分析两组研究对象的检测水平。Spearman相关性分析分析eGFR与DR危险因素的相关性。logistic回归分析eGFR与DR发生的相关性。**结果** DR组HbA1c为9.65(7.93,11.15)mmol/L、尿素(urea)为6.12(4.73,7.66)mmol/L、血清肌酐(Scr)为62.00(53.00,93.50)μmol/L、尿酸(UA)为360.00(309.25,429.50)μmol/L、收缩压(SBP)为(133.19±18.46)mmHg,较NDR组(8.19±1.70)mmol/L、(5.30±1.39)mmol/L、(57.64±15.40)μmol/L、304.00(261.00,347.50)μmol/L、(126.98±13.90)mmHg显著升高;DR组ALB为40.60(38.50,42.50)g/L、eGFR为96.79(72.17,107.45)mL/min较NDR组白蛋白41.60(39.60,44.60)g/L、(107.67±13.97)mL/min显著降低,均差异有统计学意义(P<0.05)。Spearman相关性分析显示,eGFR与年龄(r_s=-0.422)、HbA1c(r_s=-0.336)及SBP(r_s=-0.190)呈显著的负相关(P<0.05)。多因素logistic回归分析显示eGFR、HbA1c、ALB、urea、UA是DR发生的危险因素(P<0.05)。**结论** eGFR水平降低是2型糖尿病病人发生视网膜病变的危险因素。

关键词: 糖尿病,2型; 糖尿病视网膜病变; 估算肾小球滤过率; 危险因素

Correlation between estimated glomerular filtration rate and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients

TAO Jun,ZHOU Man,LI Yan

Author Affiliation:Center of Medical Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, *China*

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and diabetic retinopathy (DR) in type 2 diabetes patients.**Method** Two hundred and four patients with type 2 diabetes admitted to Department of Endocrinology, Renmin hospital of Wuhan university from October 2018 to April 2019 were assigned into the without diabetic retinopathy group (NDR group, 88 cases) and the diabetic retinopathy group (DR group, 116 cases) according to whether they were complicated with diabetic retinopathy or not. Estimated glomerular filtration rate (eGFR), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG) and other serum biochemical parameters were given to research objects in two groups. The detection levels of research objects in two groups were compared. Spearman analysis was performed to investigate the correlations between eGFR and the risk factors of DR. Logistic regression was performed to investigate the risk factor of DR.**Results** The levels of HbA1c [9.65 (7.93, 11.15) mmol/L], urea [6.12 (4.73, 7.66) mmol/L], serum creatinine (Scr) [62.00 (53.00, 93.50) μmol/L], uric acid (UA) [360.00 (309.25, 429.50) μmol/L], systolic blood pressure (SBP) [(133.19±18.46) mmHg] in DR group were significantly increased than the levels of HbA1c [(8.19±1.70) mmol/L], urea [(5.30±1.39) mmol/L], Scr [(57.64±15.40) μmol/L], UA [304.00 (261.00, 347.50) μmol/L], SBP [(126.98±13.90) mmHg] in NDR group. The levels of albumin (ALB) [40.60 (38.50, 42.50)g/L], eGFR [96.79 (72.17, 107.45) mL/min] in the DR group were significantly reduced than the levels of ALB [41.60 (39.60,44.60) g/L], eGFR [(107.67±13.97) mL/min] in NDR group, and the difference was statistically significant (P<0.05). Spearman correlation analysis showed that eGFR was negatively correlated with age (r_s=-0.422), HbA1c (r_s=-0.336), SBP (r_s=-0.190) (P<0.05). Logistic regression analysis showed that eGFR, HbA1c, ALB, urea, UA were risk factors for the development of DR (P<0.05).**Conclusion** Decreased eGFR levels may be a risk factor for DR in patients with type 2 diabetes.

Key words: Diabetes mellitus,type 2; Diabetic retinopathy; Estimate glomerular filtration rate; Risk factors

糖尿病是一种以血糖升高为特点的代谢性疾病,其发病率高、并发症多且预后差,是仅次于肿瘤、心血管疾病的全球第三位危及人类身体健康的慢性非传染性疾病。糖尿病的全球患病率从1980年的4.7%上升到2014年的8.5%,95%的成人糖尿病病人为2型糖尿病(T2DM)[1-2]。随着我国人民生活水平的提高和人口老龄化的进程,我国2型糖尿病的发病率在不断增加,其增长速度已位居世界首位[3]。长期的高血糖状态会引起多种慢性并发症的出现[4-5]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)是糖尿病病人最常见的微血管病变,其在2型糖尿病中的发病率约为23%。并且,在大于15年病程的病人中其发病率高达75%-95%,其严重影响了病人的生活质量[6]。估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate , eGFR)是指估算单位时间内两侧肾生成的超滤液量,可用于早期肾功能损伤的评估 , 指导肾脏相关疾病的诊断、治疗及预后判断[7] 。研究表明, 2型糖尿病病人糖尿病肾病的患病率与CKD-EPI方程计算的 eGFR 的下降具有相关性[8]。肾小球与视网膜血管在解剖学上具有相似的生理特征,两者的病变导致的糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)和DR均为糖尿病常见的微血管并发症,两者发生病变的机制相类似[9]。本研究用于探讨eGFR与DR的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性纳入2018年10月至2019年4月武汉大学人民医院收治的2型糖尿病病人204例。2型糖尿病诊断参照《中国2型糖尿病防治指南(2017年)》[10]。DR诊断和分级依据2003年国际糖尿病视网膜病变分级标准。直接检眼镜或眼底荧光血管造影由同一位眼科医师完成,将204例2型 DM病人分成糖尿病无视网膜病变(NDR)组88例,其中男53例,女35例,年龄(52.45±11.49)岁;DR组116例,其中男73 例,女43例,年龄(54.19±9.87)岁。排除标准:患有严重的肝功能不全者,透析病人,感染性疾病病人,自身免疫性疾病病人及恶性肿瘤病人等。两组研究对象的性别分布差异(χ^2=0.155,P=0.694)和年龄分布差异(t=-1.16,P=0.248)均差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 仪器与试剂 清晨抽取病人禁食8~12 h后的肘静脉血3 mL,于分离胶采血管中3 500 r/min离心5 min后分离血清,检测血清糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、碱性磷酸酶(ALP)、尿素(urea)、血清肌酐(Scr)、尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

使用SiemensADVIA2400全自动生化分析仪检测上述指标,操作方法严格按照标准操作文件指导进行。估算肾小球滤过率(eGFR)由CKD-EPI公式计算得出。实验室检测的全部指标每天均行室内质控,且全部指标结果均在控。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。计量资料服从正态分布采用$\bar{x} \pm s$表示,两两比较采用t检验;不服从正态分布采用四分位数表示$M(P_{25},P_{75})$,两两比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料采用例(%)表示,组间率的比较采用χ^2检验。运用Spearman相关性分析方法分析eGFR与年龄(age)、FBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HDL-C、收缩压(SBP)及舒张压(DBP)的相关性,单因素及多因素logistic回归分析DR的危险因素。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间各生化指标检测结果比较 与NDR组比较,DR组HbA1c、urea、Scr、UA、SBP水平显著升高,ALB、eGFR水平显著降低,均差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2 eGFR与DR危险因素的相关性分析 Spearman相关性分析显示,eGFR与年龄、HbA1c、SBP呈显著的负相关(P<0.05)。

2.3 logistic回归模型分析筛查DR的独立危险因素 以有无视网膜病变作为因变量,单因素logistic回归分析发现eGFR、HbA1c、ALB、urea、Scr、UA、SBP为DR的危险因素(P<0.05)。纳入eGFR、HbA1c、ALB、urea、Scr、UA、SBP为自变量进行多因素logistic回归分析,结果显示eGFR、HbA1c、ALB、urea、UA是DR发生的危险因素(P<0.05)。见表2。

3 讨论

糖尿病是一种以高血糖状态为特点的慢性非传染性疾病,与遗传、机体的免疫状态、饮食习惯等多种因素有关,由于该病发病原因复杂、并发症多发并且需要终生治疗,导致其严重影响了病人的生活状态[11]。长时间的高血糖和胰岛素抵抗状态会导致2型糖尿病病人微血管病变的发生,微血管病变中糖尿病视网膜病(diabetic retinopathy ,DR)和糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)最为常见,它们都是2型糖尿病病人常见的严重的慢性并发症[12-14]。DR也是常见的致盲性眼部疾病之一,其严重影响了人们的生活质量[15]。按照病变的严重程度DR可分为以微血管瘤、出血点、渗出为主要特点

表1 2型糖尿病204例临床资料比较

指标	无糖尿病视网膜病变组	糖尿病视网膜病变组	$t(Z)$值	P值
年龄/岁	52.45±11.49	54.19±9.87	−1.16	0.248
eGFR/(mL/min)	107.67±13.97	96.79(72.17,107.45)	(5.34)	0.000
FPG/(mmol/L)	8.61±2.61	8.03±2.99	1.44	0.152
HbA1c/(mmol/L)	8.19±1.70	9.65(7.93,11.15)	(5.40)	0.000
ALT/(U/L)	20.50(15.00,33.75)	17.50(14.00,26.00)	(1.81)	0.070
AST/(U/L)	18.50(16.00,24.00)	19.00(16.00,23.75)	(0.25)	0.800
ALP/(U/L)	68.76±18.89	67.00(56.00,83.00)	(0.23)	0.814
TP/(g/L)	68.22±6.28	68.17±6.66	0.05	0.964
ALB/(g/L)	41.60(39.60,44.60)	40.60(38.50,42.50)	(2.68)	0.007
urea/(mmol/L)	5.30±1.39	6.12(4.73,7.66)	(3.85)	0.000
Scr/(μmol/L)	57.64±15.40	62.00(53.00,93.50)	(3.38)	0.001
UA/(μmol/L)	304.00(261.00,347.50)	360.00(309.25,429.50)	(4.94)	0.000
TC/(mmol/L)	4.50±1.09	4.44±1.00	0.43	0.670
TG/(mmol/L)	1.62(1.15,2.38)	1.62(1.12,2.64)	(0.40)	0.688
HDL-C/(mmol/L)	0.94(0.81,1.07)	0.98(0.86,1.18)	(1.38)	0.169
LDL-C/(mmol/L)	2.48±0.90	2.42±0.77	0.53	0.598
SBP/mmHg	126.98±13.90	133.19±18.46	−2.34	0.020
DBP/mmHg	80.44±8.68	78.97±10.62	1.00	0.319

注:1.计量资料服从正态分布采用$\bar{x} \pm s$表示,不服从正态分布采用四分位数$M(P_{25},P_{75})$表示。

2.eGFR为估算肾小球滤过率,FPG为空腹血糖,HbA1c为糖化血红蛋白,ALT为丙氨酸氨基转移酶,AST为天冬氨酸氨基转移酶,ALP为碱性磷酸酶,TP为总蛋白,ALB为白蛋白,urea为尿素,Scr为血清肌酐,UA为尿酸,TC为总胆固醇,TG为三酰甘油,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,SBP收缩压,DBP为舒张压。

表2 影响糖尿病视网膜病变的多因素logistic回归分析

相关因素	回归系数	标准误	Wald	P值	OR值	95%CI
eGFR	−0.35	0.017	4.306	0.038	0.966	0.934~0.998
HbA1c	0.272	0.100	7.466	0.006	1.313	1.080~1.596
ALB	−0.147	0.060	6.053	0.014	0.864	0.769~0.971
urea	0.271	0.132	4.193	0.041	1.311	1.012~1.700
Scr	−0.012	0.009	1.868	0.172	0.988	0.972~1.005
UA	0.007	0.003	7.922	0.005	1.007	1.002~1.012
SBP	0.010	0.012	0.612	0.434	1.010	0.986~1.034

注:eGFR为估算肾小球滤过率HbA1c为糖化血红蛋白,ALB为白蛋白,urea为尿素,Scr为血清肌酐,UA为尿酸、SBP收缩压。

的非增殖性糖尿病视网膜病变,和以伴有视网膜和玻璃体新生血管形成为特征的增殖性糖尿病视网膜病变,异常增生的视网膜血管是导致DR病人眼盲的主要原因,其严重影响了病人的身心健康[16]。

肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)是指单位时间内两肾生成滤液的量,是临床上用于评估肾脏功能的重要指标。GFR很难被直接测定,临床上常用CKD-EPI公式来估算肾小球滤过率,根据估算肾小球滤过率(eGFR)来评价肾脏的功能状态[17]。

eGFR的降低与2型糖尿病病人视网膜病变的发生具有相关性,其具有生理解剖学的理论支持[18]。肾小球和视网膜血管在生理学上具有相似的解剖特征,血管渗透压升高是糖尿病病人发生视网膜和肾脏病变的共同发病机制。血糖升高是DR和DN发生的初始因素,继而引起多元醇途径通量的增加和晚期糖基化终产物(AGE)的形成,进而导致线粒体自由基的过度产生。氧自由基的产生会导致氧化应激的发生,由此导致血管壁的完整性遭到破坏,增加了血管通透性和造成管腔闭塞及缺血,从而造成视网膜和肾小球血管的损伤。有研究表明,2型糖尿病病人DR的患病与eGFR降低及终末期肾病的发生具有相关性,揭示了DR的患病导致了终末期肾病、心血管事件和死亡率的风险增加[19]。有研究显示在2型糖尿病中伴有DR的病人其患糖尿病肾病的风险增加3~4倍,这也说明了DR与糖尿病肾病的发生有关[20]。本研究通过临床资料证明了2型糖尿病病人eGFR的降低与糖尿病视网膜病变的患病的相关。

综上所述,糖尿病视网膜病变病人eGFR水平降低,且其是糖尿病视网膜病变的危险因素。检测eGFR水平对糖尿病视网膜病变的预防、诊断、治疗及预后判断具有重要意义。

参考文献

[1] CHATTERJEE S, KHUNTI K, DAVIES MJ. Type 2 diabetes[J]. Lancet,2017,389(10085):2239-2251.

[2] HENNING RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease[J]. Future Cardiol, 2018,14(6):491-509.

[3] WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017,317(24):2515-2523.

[4] ZHENG Y, LEY SH, HU FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018,14(2):88-98.

[5] NIANNIAN W, FEIFEI Z, LIANG C, et al.Proteomics, metabolomics and metagenomics for type 2 diabetes and its complications [J]. Life Sci, 2018,212:194-202.

[6] NOVAK JE, YEE J. Diabetes and the kidney: sweet dreams[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2018,25(2):115-118.

[7] BJÖRK J, BÄCK SE, NORDIN G, et al. How valid are GFR esti-

mation results from the CKD-EPI databases?[J]. Am J Kidney Dis, 2018,71(3):446.
[8] 许丽娟,段滨红,王丹,等.探讨糖尿病视网膜病变及糖尿病肾病的关系研究[J].糖尿病新世界,2017,20(22):165-166.
[9] 李淑婷,王相宇,杜新华,等.2型糖尿病患者糖尿病视网膜病变与肾小球滤过率的相关性研究[J].中华眼底病杂志,2017,33(3):244-248.
[10] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
[11] 牟严艳,叶中慧,林梅珍,等 糖尿病流行病学研究进展[J].糖尿病新世界,2019,20(4):196-198.
[12] LEE R, WONG TY, SABANAYAGAM C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss [J]. Eye Vis (Lond), 2015,2:17.
[13] 张婷婷,陈忠平.炎症相关疾病———糖尿病视网膜病变[J].中国医师杂志,2017,19(10):1598-1656.
[14] 邵从军,沈莉,卜文君,等.血清同型半胱氨酸、胱抑素C及β2微球蛋白联合检测对2型糖尿病肾病的诊断价值[J].安徽医药,2019,23(3):480-483.
[15] WONG TY, CHEUNG CM, LARSEN M, et al. Diabetic retinopathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016,2:16012.
[16] 董天慧,孙建梅,姚舜,等.波动性高糖对糖尿病视网膜病变的作用研究进展[J].安徽医药,2019,23(8):1485-1488.
[17] 严跃红,傅君舟,李剑文,等.基于肌酐与胱抑素的CKD-EPI新方程对我国慢性肾脏病患者适用性的对比研究[J].实用医学杂志,2015,31(10):1653-1656.
[18] 成海梅,张利,陈香美.糖尿病肾病与糖尿病视网膜病变的相关性研究进展[J/OL].中华肾病研究电子杂志,2019,8(2):85-90. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2019.02.008.
[19] VAISAR T, DURBIN-JOHNSON B, WHITLOCK K, et al. Urine complement proteins and the risk of kidney disease progression and mortality in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2018, 41(11):2361-2369.
[20] HUNG CC, LIN HY, HWANG DY, et al. Diabetic retinopathy and clinical parameters favoring the presence of diabetic nephropathy could predict renal outcome in patients with diabetic kidney disease[J]. Sci Rep, 2017,7(1):1236.

(收稿日期:2020-06-30,修回日期:2020-08-13)

引用本文:卿海辉,张小舟,胡敏,等.微小RNA-301b-3p靶向第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物对骨肉瘤细胞增殖、凋亡的影响[J].安徽医药,2021,25(10):1957-1961.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.10.012.**

◇临床医学◇

微小RNA-301b-3p靶向第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物对骨肉瘤细胞增殖、凋亡的影响

卿海辉[1],张小舟[1],胡敏[1],贺茂林[2]

作者单位:[1]武汉科技大学附属孝感医院骨科三病区,湖北 孝感 432000;
[2]广西医科大学第一附属医院脊柱骨病外科,广西壮族自治区 南宁 530021

通信作者:贺茂林,男,主任医师,博士生导师,研究方向为脊柱骨病外科,Email:edwardheml@163.com

基金项目:广西科技厅科学研究与技术开发资助项目(桂科攻1140003A-14)

摘要: 目的 探讨微小RNA-301b-3p(miR-301b-3p)对骨肉瘤细胞增殖、凋亡的影响及其作用机制。**方法** 本研究起止时间为2019年3—9月。人成骨细胞(hFOB)和骨肉瘤细胞U2OS、MG63购自美国菌种保藏中心。U2OS细胞分为miRNA抑制物阴性对照(anti-miR-NC)组、miR-301b-3p抑制物(anti-miR-301b-3p)组、anti-miR-301b-3p+小干扰RNA阴性对照(si-NC)组、anti-miR-301b-3p +第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN)小干扰RNA(si-PTEN)组;实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测miR-301b-3p表达水平;四甲基偶氮唑盐比色法(MTT)检测细胞活性;流式细胞术检测细胞凋亡;双荧光素酶报告实验检测miR-301b-3p和PTEN的靶向关系。**结果** 与hFOB细胞相比,U2OS、MG63中miR-301b-3p表达水平[(0.89±0.09),(0.70±0.07)比(0.20±0.02)]显著升高。与anti-miR-NC组比较,anti-miR-301b-3p组U2OS细胞活性[(0.59±0.06)比(1.33±0.13)]显著降低,而凋亡率[(22.06±2.31)%比(7.48±0.78)%]、PTEN蛋白表达[(0.69±0.07)比(0.35±0.03)]显著升高。PTEN是miR-301b-3p的直接靶基因。与anti-miR-301b-3p+si-NC组比较,anti-miR-301b-3p+si-PTEN组U2OS细胞活性[(1.16±0.12)比(0.56±0.06)]显著升高,而凋亡率[(10.28±1.16)比(22.12±2.34)]显著降低。**结论** 抑制miR-301b-3p表达可通过调控PTEN抑制骨肉瘤细胞增殖,促进细胞凋亡。

关键词: 骨肉瘤; 微小RNA-301b-3p; 第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN); 细胞增殖; 细胞凋亡

Effect of miR-301b-3p targeting PTEN on proliferation and apoptosis of osteosarcoma cells

QING Haihui[1],ZHANG Xiaozhou[1],HU Min[1],HE Maolin[2]

Author Affiliations:[1]Department of Orthopedics Ward Three, Xiaogan Hospital, Wuhan University of Science and Technol-