

## • 临床检验研究论著 •

## MMP-9 对 1 型糖尿病肾病早期诊断的意义\*

王广利<sup>1</sup>, 杨毅华<sup>1△</sup>, 洪楷<sup>2</sup>, 杨贤明<sup>3</sup>

(1. 汕头大学医学院第二附属医院内分泌与代谢科, 广东汕头 515041; 2. 汕头大学医学院第二附属医院检验科, 广东汕头 515041; 3. 汕头市第三人民医院, 广东汕头 515073)

**摘要:**目的 探讨基质金属蛋白酶-9(MMP-9)在 1 型糖尿病(T1DM)患者血、尿中的水平及对糖尿病肾病(DN)早期诊断的价值。方法 根据尿清蛋白肌酐比(UACR)将 58 例 T1DM 分为 3 组:UACR 正常组(A 组)、UACR 轻度增高组(B 组)、UACR 重度增高组(C 组)。30 例健康体检者作为对照组(ND 组)。测定血清和尿液中 MMP-9 水平,检测血糖化血红蛋白(HbA1c)、胱抑素 C(CysC)、C 反应蛋白(CRP)、血脂水平,测量血压、身高、体质量、腰围、臀围并计算体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)等相关指标。结果 T1DM 组尿 MMP-9(UMMP-9)水平比对照组高( $P < 0.05$ ),UMMP-9 及经尿肌酐校正后的 UMMP-9(UMMP-9:Cr)水平均为 ND 组  $<$  A 组  $<$  B 组  $<$  C 组,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。T1DM 组血 MMP-9(SMMP-9)水平与对照组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 UMMP-9 水平在糖尿病正常蛋白尿时已显著升高,且与肾损害程度呈正相关。定期监测 UMMP-9 的变化有助于 DN 的早期诊断。

**关键词:**糖尿病肾病; 基质金属蛋白酶; 糖尿病, 1 型; 早期诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.05.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)05-0526-04

## The value of MMP-9 in early diagnosis of diabetic nephropathy for type 1 diabetes mellitus

Wang Guangli<sup>1</sup>, Yang Yihua<sup>1△</sup>, Hong Kai<sup>2</sup>, Yang Xianming<sup>3</sup>

(1. Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, shantou, Guangdong 515041, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, shantou, Guangdong 515041, China; 3. Third People's Hospital of Shantou, shantou, Guangdong 515073, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the clinical changes and diagnostic significance of serum and urine matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in type 1 diabetes mellitus(T1DM) patients with diabetic nephropathy(DN). **Methods** The levels of MMP-9 in serum and urine from a cohort of 58 patients with T1DM were divided into three groups: normoalbuminuria(group A), microalbuminuria (group B) and clinical nephropathy(group C) according to UACR and another 30 non-diabetic subjects were enrolled as control group. Other related parameters(HbA1c, CysC, CRP, blood lipid, et al.) were also detected. **Results** All T1DM groups showed increased urine MMP-9 level compared with control group( $P < 0.05$ ); elevated urine MMP-9 level was already found in normoalbuminuria. MMP-9 levels increased in parallel with the severity of renal disease( $P < 0.01$ ), higher level was detected in patients with manifest DN. However, no significant differences were observed in serum MMP-9 concentrations between T1DM groups and control group( $P > 0.05$ ). **Conclusion** MMP-9, having been found elevating in patients with normoalbuminuria and significantly correlating with kidney damage, is a sensitive indicator in early diagnosis of DN and is expected to be used in clinical monitoring.

**Key words:** diabetic nephropathies; matrix metalloproteinase; diabetes mellitus, type 1; early diagnosis

糖尿病肾病的病理学改变主要包括肾小球系膜区细胞间基质成分增加和肾小球基底膜弥漫性增厚,这些变化的组织学基础即是细胞外基质(ECM)的不适当积聚。基质金属蛋白酶(MMPs)是一类  $Zn^{2+}$  依赖性的内源性蛋白水解酶,主要参与 ECM 的代谢,而且是参与肾脏 ECM 代谢的最重要的一类酶。研究表明,MMP-9 与糖尿病肾病(DN)密切相关。动物实验研究发现,已发展为肾病的 KKAY 鼠(T2DM 模型)肾脏 MMP-9 的表达高于对照鼠<sup>[1]</sup>;体外培养的非肥胖 DM 小鼠系膜细胞中的 MMP-9 的活性和 mRNA 减少<sup>[2]</sup>。临床研究发现,T2DM 和已发展为 DN 的患者尿 MMP-9 浓度明显升高,且升高程度与蛋白尿的程度相一致<sup>[3]</sup>;对 T1DM 患者尿 MMP-9 的检测也发现了上述改变<sup>[4]</sup>。但是血 MMP-9(SMMP-9)水平无论是在 T2DM 患者还是 T1DM 患者,与对照组比较,升高、降低或没

有明显变化都有报道<sup>[4-7]</sup>,而对造成动物实验及人体研究结果差异的原因目前尚不明确。本研究检测了 T1DM 患者血清和尿液中 MMP-9 的水平,旨在明确血、尿 MMP-9 在 T1DM 及并发 DN 患者体内的水平变化,并探讨 MMP-9 在 DN 发生中的作用机制,以及对 DN 早期诊断的价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院内分泌代谢科 T1DM 随访资料库里的 58 名已确诊的 T1DM 患者为研究对象,均符合 WHO T1DM 的诊断标准。排除标准:(1)近期使用过可能会影响 MMPs 浓度或活性的药物(如四环素、糖皮质激素等<sup>[8]</sup>);(2)2 型糖尿病;(3)有其他慢性系统性炎症性疾病或自身免疫性疾病或恶性肿瘤的患者;(4)妊娠;(5)研究阶段处于酮尿状态;(6)研究阶段发生急性感染。根据尿清蛋白肌酐比(UACR)将

\* 基金项目:广东省科技厅科技计划资助项目(2006B36005007)。  
△ 通讯作者, E-mail: yangyihua206@163.com。

作者简介:王广利,女,汕头大学医学院研究生在读,主要从事内分泌与

58 例 T1DM 患者分为 3 组: A 组, UACR 正常组 (UACR < 30 mg/g); B 组, UACR 轻度增高组 (UACR 水平为 30 mg/g~300 mg/g); C 组, UACR 重度增高组 (UACR > 300 mg/g)。将 58 例 T1DM 患者中合并糖尿病视网膜病变 (DR) 的病例剔除, 剩下的 43 例 T1DM 再根据 UACR 分为 3 组: a 组, UACR 正常组; b 组, UACR 轻度增高组; c 组, UACR 重度增高组。选择 2011 年 8 月至 2011 年 12 月的本院健康体检者 30 名作为对照组 (ND 组)。该组患者尿微量清蛋白均在正常范围, 肾功能检查正常, 排除糖尿病及其他重要脏器病变。

**1.2 方法** 所有受试者于空腹 12 h 后清晨采肘静脉血 5 mL 并留取晨尿或随机尿, 部分血、尿标本送本院检验科测定相关生化项目, 其余血标本离心提取上层血清, 尿标本离心静置去除沉淀, 分装后保存于 -80 °C 冰箱中待用。(1) 血清 MMP-9 (SMMP-9) 和尿液 MMP-9 (UMMP-9) 测定方法: 采用酶联免疫吸附法检测, 试剂盒为美国 RayBio 公司产品, 严格按试剂盒说明书操作; (2) 血总胆固醇 (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)、胱抑素 C (CysC)、C 反应蛋白 (CRP)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 及尿肌酐的检测: 均采用本院检验科 BECKMAN-COULTER UniCel Dx C 800 Synchron 全自动生化分析仪测定。(3) 尿微量清蛋白测定采用放射免疫法 (试剂盒购自北京原子能研究所); (4) 询问患者的糖尿病病程, 测量患者的收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、身高、体质量、腰围、臀围, 并计算体质量指数 (BMI) 及腰臀比 (WHR)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计分析软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 非正态分布的计量资料以  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示, 计数资料 (性别) 用频数表示。正

态、方差齐性及计量资料多组间比较用方差分析 Dunnett 法; 非正态或方差不齐的资料进行数据转换 (对数转换) 后如为正态、方差齐性资料则分析方法同上, 如为正态、方差不齐的计量资料多组间比较用 Dunnett's T3 法, 并结合 Kruskal-Wallis 法的结果进行分析, 如仍为非正态、方差不齐的计量资料多组间比较则采用 Kruskal-Wallis H 非参数检验法。使用 Pearson 或 Spearman 秩相关分析和线性回归分析比较各指标间的相关性。使用协方差分析法分析各协变量 (UACR、HbA1c 等) 对反应变量 (UMMP-9) 的影响。以  $\alpha=0.05$  为显著性检验水准。

**2 结 果**

**2.1 糖尿病各组与对照组各指标的比较** 糖尿病各组 (A、B、C 组) 与对照组比较性别、年龄、BMI、腰围、WHR、SBP、DBP、TC、HDL-C、LDL-C、CysC 和 CRP 各指标的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。糖尿病各组病程之间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。糖尿病组的 HbA1c 及 UACR 水平高于对照组 ( $P < 0.01$ )。CysC 水平在糖尿病组与对照组之间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 且 A、B、C 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。大量蛋白尿组的血脂水平高于其余三个组 ( $P < 0.01$ )。糖尿病组尿 MMP-9 水平与对照组相比差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 无论是尿 MMP-9 水平还是经尿肌酐校正后的 UMMP-9 (UMMP-9:Cr) 水平, 按 ND 组、A 组、B 组的顺序依次增加, B 组与 C 组间比较差异无统计学意义外, 其余各组间比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。糖尿病组血清 MMP-9 水平与对照组相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。a 组、b 组、c 组组间差异同上, 不同的是, UMMP-9:Cr 在 b 及 c 组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 糖尿病各组与对照组各指标的比较

项目	对照组(ND组)	UACR 正常组(A组)	UACR 轻度增高组(B组)	UACR 重度增高组(C组)
病例数(n)	30	29	22	7
性别(男/女)	14/16	14/15	9/13	3/4
年龄(岁)	32.66±6.00	30.00±11.50	32.18±14.72	29.14±16.70
体质量指数	20.55±3.51	20.83±3.64	19.62±2.52	17.72±6.00
腰围(cm)	72.50±6.82	74.93±10.07	73.70±7.88	74.14±13.66
腰臀比	0.84±0.05	0.83±0.07	0.84±0.08	0.88±0.14
病程(年)	—	5.73±5.45	7.57±6.42	7.36±7.08
SBP(mm Hg)	112.00±8.40	111.9±15.71	109.86±15.41	113.00±13.96
DBP(mm Hg)	73.00±4.24	74.93±10.08	72.18±10.12	74.71±4.27
TC(mmol/L)	5.11±0.95	4.91±0.97	4.85±0.85	5.93±1.30
TG(mmol/L)	1.26±0.61	1.06±0.65	1.04±0.38	2.16±0.86*#△
HDL-C(mmol/L)	1.39±0.30	1.36±0.37	1.33±0.40	1.31±0.17
LDL-C(mmol/L)	3.18±0.53	3.17±0.57	3.08±0.58	3.78±0.79
HbA1c(%)	5.80±0.28	8.96±2.18*	10.45±2.71*	9.74±2.61*
CysC(mg/L)	0.74(0.68~0.78)	0.71(0.62~0.81)	0.69(0.62~0.76)	0.78(0.58~3.19)
CRP(mg/L)	0.65(0.28~1.58)	1.10(0.30~3.20)	0.30(0.30~1.75)	0.30(0.20~0.40)
UACR(mg/g)	5.84(3.44~8.00)	9.20(5.60~13.40)*	69.76(40.44~134.44)*#	6139.05(415.48~18178.67)*#△
SMMP-9(ng/mL)	284.85(172.40~490.65)	456.30(213.40~515.35)	334.10(235.05~479.88)	407.70(200.00~576.00)
UMMP-9:Cr(ng/g)	305.21(108.37~681.17)	986.43(492.23~2208.38)*	7166.58(4856.96~17071.21)*#	10246.79(8764.38~28654.37)*#

\*:  $P < 0.01$ , 与 ND 组比较; #:  $P < 0.01$ , 与 A 组比较; △:  $P < 0.01$ , 与 B 组比较; —: 无数据。

**2.2 相关与回归分析** UMMP-9:Cr 水平与 UACR、HbA1c

呈高度正相关 ( $r=0.770, 0.650, P < 0.01$ ), 与 WHR、糖尿病

病程低度正相关( $r=0.327, 0.269, P<0.05$ )。SMMP-9 水平与 DBP 低度正相关( $r=0.274, P<0.05$ )，与糖尿病病程低度负相关( $r=-0.278, P<0.05$ )。血清 MMP-9 与 UMMP-9:Cr 的相关性无统计学意义( $P>0.05$ )，见表 3。逐步线性回归分析结果显示：对 UMMP-9:Cr 影响较大的指标有 HbA1c、UACR、年龄、Cys C( $Bata=0.559, 0.404, 0.363, 0.199, P<0.05$ )；对血清 MMP-9 影响较大的是 DBP( $Bata=0.295, P<$

0.05)。

**2.3 协方差分析各相关因素的影响** 利用协方差分析剔除 UACR、HbA1c、年龄、CysC 对 UMMP-9:Cr 的影响后，各组间的差异仍有统计学意义( $P<0.01$ )，UACR、HbA1c、年龄对 UMMP-9:Cr 的影响也是有统计学意义的( $P<0.01$ )，而 CysC 对 UMMP-9:Cr 的影响则无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 2 单纯 1 型糖尿病肾病(剔除合并 DR 者)各组与对照组各指标的比较

项目	对照组(ND 组)	UACR 正常组(a 组)	UACR 轻度增高组(b 组)	UACR 重度增高组(c 组)
病例数(n)	30	25	13	5
HbA1c(%)	5.80±0.28	9.02±2.31*	10.31±2.83*	8.90±2.50
CysC(mg/L)	0.74(0.68~0.78)	0.70(0.62~0.76)	0.67(0.60~0.76)	0.78(0.49~3.26)
CRP(mg/L)	0.65(0.28~1.58)	1.10(0.30~3.35)	0.30(0.20~1.50)	0.30(0.20~1.05)
UACR(mg/g)	5.84(3.45~8.00)	9.20(5.42~12.80)*	88.87(46.41~137.68)*#	6 139.05(411.84~13 407.00)*#△
SMMP-9(ng/mL)	284.85(172.4~490.65)	480.00(333.70~536.20)	386.20(250.95~529.60)	204.80(131.80~526.85)
UMMP-9:Cr(ng/g)	305.21(108.37~681.17)	834.26(455.20~1 678.75)*	5 611.99(3973.85~6 895.90)*#	9 765.47(8327.20~13 352.38)*#△

\*:  $P<0.01$ , 与 ND 组比较; #:  $P<0.01$ , 与 a 组比较; △:  $P<0.05$ , 与 b 组比较。

表 3 尿、血清 MMP-9 水平与其他临床指标的相关性

指标	UMMP-9:Cr		血清 MMP-9	
	r 值	P 值	r 值	P 值
UMMP-9:Cr	—	—	-0.111	0.301
血清 MMP-9	-0.111	0.301	—	—
糖尿病病程	0.269	0.041	-0.278	0.035
UACR	0.770	<0.001	-0.074	0.495
HbA1c	0.650	<0.001	0.002	0.988
年龄	0.013	0.905	-0.160	0.138
性别	0.172	0.190	-0.058	0.660
腰围	0.204	0.117	-0.063	0.631
WHR	0.327	0.011	0.069	0.598
BMI	-0.105	0.424	-0.087	0.509
SBP	0.147	0.261	0.148	0.261
DBP	0.060	0.646	0.274	0.034
TC	-0.039	0.722	-0.123	0.255
TG	0.186	0.083	-0.063	0.562
HDL-C	-0.178	0.097	-0.030	0.781
LDL-C	0.009	0.931	-0.082	0.450
Cys C	-0.051	0.634	0.059	0.583
CRP	-0.023	0.835	-0.028	0.799

—: 无数据。

### 3 讨论

MMP-9 为相对分子质量为 92 000 的明胶酶，是肾脏表达的基质金属蛋白酶家族的主要成员，可降解多种 ECM 组分，如 IV、V、VI 型胶原，明胶，纤维连接蛋白等。DN 的发病机制目前并不完全清楚。研究表明，高糖本身可刺激多种系膜基质组分基因的表达，导致基质成分增加。其次，高糖通过影响 MMP-9 的表达来影响基质成分的降解；高糖可直接抑制肾脏

MMP-9 的表达和活化；高糖与 ECM 成分(如 IV 型胶原)经非酶糖化生成糖基化终末产物，糖基化后的 ECM 成分发生共价交联可影响 MMP-9 的表达和活性，同时对 MMP-9 的降解不敏感；高糖还可通过 ECM 成分和性质的变化，影响 ECM 与细胞，细胞与细胞之间的联系和信号传导，从而改变 MMP-9 的表达并影响 ECM 的降解。此外，高糖还可通过 TGF-β、TNF-α 等多种细胞因子<sup>[9-10]</sup>调控肾脏 MMP-9 及其抑制物金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP-1)的表达和活化，但具体不同部位及不同组分其表达和活化的情况是不同的；如肾脏系膜细胞处，通过 TGF-β 的调控，MMP-9 的表达和活性下降，TIMP-1 的活性升高，致使 ECM 的合成增加，降解减少，其总的结果是肾小球系膜区细胞间基质成分增加；而肾小球毛细血管处足细胞的 MMP-9 表达和活性则升高<sup>[11]</sup>，导致 ECM 合成及降解失衡，加上高糖诱导的足细胞损伤和凋亡，致使肾小球滤过屏障遭破坏，促使糖尿病蛋白尿的发生。

本研究显示，糖尿病各组 UMMP-9:Cr 水平与对照组比较差异有统计学意义，且与肾损伤严重程度呈正相关；UACR 正常组 UMMP-9:Cr 水平较对照组已明显升高。T1DM 患者 SMMP-9 水平与健康对照组相比，差异无统计学意义，与文献报道一致<sup>[4]</sup>。已有研究显示，SMMP-9 水平与肥胖、血脂异常、高血压、动脉粥样硬化等代谢紊乱有关<sup>[12]</sup>(循环系统中 MMP-9 的来源，除了由肾组织产生外，还可来自血管内皮细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞等)，致使 SMMP-9 的水平变化存在较大差异。本研究中 T1DM 组在 BMI、WHR、血脂、血压等常见影响因素方面与对照组相比差异无统计学意义，因而减少了上述各种因素对 SMMP-9 水平的影响。

DN 进展中肾小管的损伤要明显早于肾小球的损伤，由于足细胞 MMP-9 的表达增加及肾小管损伤导致的 MMP-9 重吸收障碍，致使正常蛋白尿患者 UMMP-9 水平升高。然而 DM 早期由于肾小球滤过屏障的阻隔以及肾小管的重吸收障碍，血循环中来源于肾组织的 MMP-9 并不多。但随着疾病的发展，DM 患者多合并血脂异常、高血压、肥胖等代谢紊乱，以及到后期，多种糖尿病并发症的影响，使来源于血管内皮细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞等组分的 MMP-9 增多，故临床检测的血

和尿 MMP-9 明显升高。由于不同类型(T1DM、T2DM)、不同患者在不同阶段,相关合并症及并发症的不同,治疗方法(如胰岛素)的影响,使血中 MMP-9 的水平变化存在较大差异,故相对于 SMMP-9,定期检测 UMMP-9 的水平变化更有助于早期 DN 的诊断。

本研究还同时检测了 CysC,其在糖尿病各组的变化趋势与文献报道一致<sup>[13]</sup>,但组间比较差异无统计学意义。相关性研究提示 UACR、HbA1c 对 UMMP-9:Cr 的影响是显著的,提示控制血糖和减轻尿清蛋白排泄对减轻 1 型糖尿病慢性血管并发症的重要性。而年龄及糖尿病病程与 UMMP-9:Cr 的正相关性也并不难理解,因为随着年龄的增大及病程的延长,糖尿病的慢性并发症和相关合并症逐渐出现并逐渐加重,故 MMP-9 逐渐升高。腰臀比与 UMMP-9:Cr 的相关性提示了肥胖尤其是腹型肥胖对 MMP-9 的影响。舒张压对血清 MMP-9 水平是有影响的,而近年的研究已表明高血压时 SMMP-9 水平是增高的。此外,糖尿病尤其是后期多合并血脂代谢紊乱,本实验结果显示 UACR 重度升高组三酰甘油较其他各组高,但血脂对 MMP-9 的影响并无统计学意义。

综上所述,糖尿病及并发 DN 患者体内 UMMP-9 水平显著升高,且在疾病早期出现的升高已具有统计学意义,而 SMMP-9 水平在疾病早期的升高并不显著,提示定期监测 MMP-9 尤其是 UMMP-9:Cr 有助于早期发现 DN。此外,由于早期 MMP-9 的致病因素,抗 MMP-9 的靶向治疗或许可以阻止或延缓 DN 发展。

参考文献

[1] Guo QH, Lu JM, Pan CY, et al. The kidney expression of matrix metalloproteinase-9 in the diabetic nephropathy of Kkay mice[J]. J Diabetes Complications, 2008, 22(6): 408-412.

[2] Lupia E, Elliot SJ, Lenz O, et al. IGF-1 decreases collagen degradation in diabetic NOD mesangial cells: implications for diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 1999, 48(8): 1638-1644.

[3] van der Zijl NJ, Hanemaaijer R, Tushuizen ME, et al. Urinary matrix metalloproteinase-8 and -9 activities in type 2 diabetic subjects: A marker of incipient diabetic nephropathy[J]. Clin Biochem, 2010, 43(7/8): 635-639.

[4] Thrailkill KM, Moreau CS, Cockrell GE, et al. Disease and gender-specific dysregulation of NGAL and MMP-9 in type 1 diabetes mellitus[J]. Endocrine, 2010, 37(2): 336-343.

[5] Wang Y, Su Y, Xu Y, et al. Genetic polymorphism c. 1562C>T of the MMP-9 is associated with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391(1): 113-117.

[6] Lewandowski KC, Banach E, Bienkiewicz M, et al. Matrix metalloproteinases in type 2 diabetes and non-diabetic controls; effects of short-term and chronic hyperglycaemia[J]. Arch Med Sci, 2011, 7(2): 294-303.

[7] Gharagozian S, Svennevig K, Bangstad HJ, et al. Matrix metalloproteinases in subjects with type 1 diabetes[J]. BMC Clin Pathol, 2009, 9: 7.

[8] Fiotti N, Altamura N, Moretti M, et al. Short term effects of doxycycline on matrix metalloproteinases 2 and 9[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2009, 23(2): 153-159.

[9] Krag S, Nyengaard JR, Wogensen L. Combined effects of moderately elevated blood glucose and locally produced TGF-beta1 on glomerular morphology and renal collagen production[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(9): 2485-2496.

[10] Nee L, Tuite N, Ryan MP, et al. TNF-alpha and IL-1 beta-mediated regulation of MMP-9 and TIMP-1 in human glomerular mesangial cells[J]. Nephron Exp Nephrol, 2007, 107(2): 73-86.

[11] Liu S, Liang Y, Huang H, et al. ERK-dependent signaling pathway and transcriptional factor Ets-1 regulate matrix metalloproteinase-9 production in transforming growth factor-beta1 stimulated glomerular podocytes[J]. Cell Physiol Biochem, 2005, 16(4/6): 207-216.

[12] Soder PO, Meurman JH, Jogestrand T, et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in blood as markers for early atherosclerosis in subjects with chronic periodontitis[J]. J Periodontal Res, 2009, 44(4): 452-458.

[13] 姚立腾, 王锦驹. 血清胱抑素 C 和视黄醇结合蛋白联合检测在糖尿病肾病临床诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(1): 440-441.

(收稿日期: 2012-08-23)

(上接第 525 页)

以有效地防止新的患儿出生提高人口素质,对落实优生优育基本国策具有重大意义。

参考文献

[1] Steel KP. New interventions in hearing impairment[J]. BMJ, 2000, 320(7235): 622-625.

[2] Hilgert N, Smith RJ, Van Camp G. Forty-six genes causing non-syndromic hearing impairment; which ones should be analyzed in DNA diagnostics[J]. Mutat Res, 2009, 681(2/3): 189-196.

[3] Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, et al. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness[J]. N Engl J Med, 1998, 339(21): 1500-1505.

[4] 刘学忠, 欧阳小梅, Yan D, 等. 中国人群遗传性耳聋研究进展[J]. 中华耳科学杂志, 2006, 4(2): 81-89.

[5] 卜云飞, 吕晓光, 汪洋, 等. 22 例非综合征型耳聋患者的致病基因突变位点分析[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2010, 30(3): 390-393.

[6] 陶峥, 马衍, 欧阳阳国, 等. 205 例先天性非综合征型聋患儿 GJB2 基因突变分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2010, 18(1): 67-68.

[7] 贾婧杰, 袁永一, 戴朴, 等. 山东省滨州市特殊教育学校耳聋学生分子病因学分析—GJB2 235delC 突变、线粒体 DNA 12S rRNA A1555G 突变和 SLC26A4 IVS7-2A>G 突变筛查报告[J]. 中华耳科学杂志, 2010, 8(4): 407-410.

[8] 韩跃峰. GJB2 基因突变在遗传性非综合征性耳聋中的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(17): 2774-2777.

[9] 尤易文, 崔敬红, 戴朴, 等. 江苏南通地区非综合征性耳聋 GJB2 基因突变分析[J]. 中华耳科学杂志, 2007, 5(1): 52-55.

[10] 宋亮亮. GJB2 基因及其诊断筛查技术研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2010, 37(5): 545-547.

[11] 李建瑞, 刘涛, 严江伟, 等. 散发性耳聋 GJB2 基因突变分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2011, 25(6): 33-36.

[12] 范燧, 喻岸竹, 郁芸, 等. 人 GJB2 分子进化与耳聋遗传效应的关联性分析[J]. 广西农业生物科学, 2012, 31(1): 26-34.

(收稿日期: 2012-09-19)