

• 论 著 •

血清 sTWEAK 和胱抑素 C 联合检测早期糖尿病肾病的临床意义

巢 蓓, 史伟峰, 张志坚
(常州市第一人民医院 213000)

摘要:目的 探讨血清可溶性肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂(sTWEAK)和胱抑素 C 联合检测早期糖尿病肾病(DN)的临床意义。方法 选取 2012~2013 年 DN 患者 35 例(DN 组),糖尿病(DM)患者 56 例(DM 组)及体检健康者 40 例(健康对照组),检测血清 sTWEAK 和胱抑素 C 水平,并检测 DM 组患者糖化血红蛋白(HbA1c)水平及尿蛋白定性。结果 DN 组血清 sTWEAK 水平低于 DM 组,胱抑素 C 水平高于 DM 组;DM 组及其尿蛋白阴性者血清 sTWEAK 水平低于健康对照组,胱抑素 C 水平高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。DM 组 HbA1c $> 10\%$ 者血清胱抑素 C 水平高于 HbA1c $< 10\%$ 者,血清 sTWEAK 低于 HbA1c $< 10\%$ 者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清 sTWEAK 和胱抑素 C 联合检测可作为早期诊断 DN 的较敏感指标,对判断早期 DN 的发生和发展有重要意义。

关键词:糖尿病肾病; 胱抑素 C; 可溶性肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂; 糖化血红蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.08.030

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)08-1082-02

The clinical significance of combined detection of combined detection of serum sTWEAK and cystatin C in early diabetic nephropathy

Chao Bei, Shi Weifeng, Zhang Zhijian

(the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou, Jiangsu 213000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of combined detection of serum sTWEAK and cystatin C in early diabetic nephropathy (DN). **Methods** 35 patients with DN (DN group), 56 patients with diabetes mellitus (DM, DM group) and 40 healthy cases conducted physical examination (healthy control group) were selected and serum levels of sTWEAK and cystatin C were detected. And levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c) and qualitative urine protein test were conducted in DM group. **Results** The serum sTWEAK level in DN group was lower than that in DM group, and the serum cystatin C level was higher than that in DM group ($P < 0.05$). The serum levels of sTWEAK in DM group and DM patients with negative qualitative urine protein were lower than that in healthy control group, while the serum cystatin C levels were higher than that of control group ($P < 0.05$). Compared with DM patients with HbA1c $< 10\%$, the serum cystatin C level was higher and serum sTWEAK level was lower of those with HbA1c $> 10\%$ ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum sTWEAK and cystatin C could be a sensitive index for early diagnosis of DN, with important significance in the occurrence and development of DN.

Key words: diabetic nephropathy; cystatin C; sTWEAK; glycosylated hemoglobin

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)严重的慢性微血管并发症之一,也是导致患者死亡的主要原因之一。DM 患者若未予以干预治疗,20%~40%的微量蛋白尿患者将发展为 DN^[1]。因此,对 DN 进行早期诊断有着至关重要的作用。胱抑素 C 是目前判断肾小球损伤最敏感的标志物之一。血清可溶性肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂(sTWEAK)是肿瘤坏死因子(TNF)家族的新成员,具有介导多种细胞的生长、增殖、凋亡,以及调节机体炎症反应和血管生成等多重生物学作用,也反映肾脏早期损伤变化^[2]。本研究通过检测 DN 患者、DM 患者及健康人群血清 sTWEAK 和胱抑素 C,探讨血清 sTWEAK 和胱抑素 C 联合检测对 DN 的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012~2013 年 DN 住院患者 35 例(DN 组),其中男 23 例、女 12 例,平均年龄(42.0±11.0)岁;DM 患者 56 例(DM 组),其中男 39 例、女 17 例,平均年龄(45.0±8.0)岁;均符合美国糖尿病协会提出的 DM 及 DN 的诊断标准,并排除心血管疾病、其他原因的肾脏疾病等,以及其他对实验结果有影响的疾病。另选取体检健康者 40 例作为健康对照组,其中男 28 例、女 12 例,平均年龄(40.0±9.0)岁。

1.2 仪器与试剂 Multiskan MK3 型酶联免疫分光光度仪(芬兰 Thermo Labsystems 公司),日立 7600 全自动生化分析仪(日本日立);HLC-723 G7 糖化血红蛋白(HbA1c)测定仪(日本 Sysmex 公司)等。

1.3 方法 血清管采集各组空腹静脉血 5 mL,离心分离出血清待用。采用免疫扩散比浊法检测血清胱抑素 C,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 sTWEAK,高压液相离子交换层析法检测 HbA1c,干化学法检测尿蛋白。根据 HbA1c 检测结果将 DM 患者分为 2 组,HbA1c $< 10\%$ 组、HbA1c $> 10\%$ 组,比较两组血清 sTWEAK 与胱抑素 C 水平。尿蛋白为阴性(标准)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理与统计学分析,符合正态分布或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 sTWEAK 和胱抑素 C 水平比较 DN 组患者血清 sTWEAK 水平低于 DM 组和健康对照组,胱抑素 C 水平高于 DM 组和健康对照组,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);DM 组患者血清 sTWEAK 水平低于健康对照组,胱抑素 C 水平高于健康对照组,组间比较差异均有统计学意义。

义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血清 sTWEAK 和胱抑素 C 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | sTWEAK(pg/mL) | 胱抑素 C(mg/L) |
|-------|----|-----------------|---------------|
| DN 组 | 35 | 489.6 ± 142.7*# | 2.64 ± 0.37*# |
| DM 组 | 56 | 648.7 ± 127.9# | 1.85 ± 0.28# |
| 健康对照组 | 40 | 851.2 ± 132.4 | 0.84 ± 0.31 |

*: $P < 0.05$, 与 DM 组比较; #: $P < 0.05$, 与健康对照组比较。

2.2 不同 HbA1c 水平 DM 患者血清 sTWEAK 与胱抑素 C 水平比较 HbA1c < 10% 与 HbA1c > 10% 的 DM 患者血清 sTWEAK 与胱抑素 C 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同 HbA1c 水平 DM 患者血清 sTWEAK 与胱抑素 C 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | sTWEAK(pg/mL) | 胱抑素 C(mg/L) |
|---------------|----|----------------|--------------|
| HbA1c < 10% 组 | 26 | 698.3 ± 176.5* | 1.87 ± 0.41* |
| HbA1c > 10% 组 | 30 | 511.7 ± 192.4 | 2.15 ± 0.53 |

*: $P < 0.05$, 与 HbA1c > 10% 组比较。

2.3 尿蛋白阴性 DM 组与健康对照组血清 sTWEAK 和胱抑素 C 水平比较 尿蛋白阴性 DM 组与健康对照组血清 sTWEAK 和胱抑素 C 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 DM 组尿蛋白阴性者与健康对照组血清 sTWEAK 和胱抑素 C 比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | sTWEAK(pg/mL) | 胱抑素 C(mg/L) |
|------------|----|----------------|--------------|
| 尿蛋白阴性 DM 组 | 25 | 613.1 ± 148.7* | 1.52 ± 0.29* |
| 健康对照组 | 40 | 851.2 ± 132.4 | 0.84 ± 0.31 |

*: $P < 0.05$, 与健康对照组比较。

3 讨 论

DN 发病隐匿, 患者可存活多年而无任何临床症状。因此, 早期诊断 DN 有利于对患者进行早期综合治疗, 可以延缓病情发展, 提高患者的生存质量。本研究主要通过检测研究组血清 sTWEAK 和胱抑素 C 水平, 进而探讨血清 sTWEAK 和胱抑素 C 联合检测对早期 DN 的临床意义。

1983 年被发现并被命名的胱抑素 C, 广泛存在于各种组织的有核细胞和体液中, 可由机体所有有核细胞以持续恒定的速度产生, 无组织特异性。循环中的胱抑素 C 可自由经肾小球滤过, 并在近端肾小管被完全分解代谢^[3], 不返回血液。因此, 肾脏是清除循环中胱抑素 C 的唯一器官。其血液浓度完全取决于肾小球滤过率(GFR), 不受性别、年龄、炎症反应、肿瘤等因素的影响^[4]。本研究结果表明, DN 组的血清胱抑素 C 高于 DM 组及健康对照组, DM 组及其尿蛋白阴性者的血清胱抑素 C 水平均高于健康对照组。说明检测胱抑素 C 诊断 DM 患者肾损伤比检测尿蛋白定性具有更高的灵敏性。HbA1c 可反映血糖控制水平, 生成缓慢, 一旦形成就不易分解, 因此是 DM 诊断及疗效评估的指标。Sahakyan 等^[5]发现, 血清胱抑素 C 水平是 2 型糖尿病发病的独立危险因素。本研究发现 HbA1c < 10% 的 DM 患者血清胱抑素 C 水平小于 HbA1c > 10% 者, 说明血清胱抑素 C 随着 DM 发病程度的加重而升高。

由于血糖控制程度直接影响 DN 的发展进程, 因此血清胱抑素 C 可以反映 DN 的发展进程。

TWEAK 的基因定位于 17 号染色体 P13.1, 内皮细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞都可表达 TWEAK 蛋白, TWEAK 全长蛋白可被蛋白酶水解为可溶性的 sTWEAK。sTWEAK 与 TWEAK 具有类似的生物学活性, 通过与细胞表面的特异性受体 Fn14 结合, 激活细胞内信号通路, 使血管平滑肌细胞和内皮细胞增殖和迁移, 诱导巨噬细胞分泌趋化因子和炎症因子^[6]。血液内的 sTWEAK 蛋白和血管内皮细胞功能密切相关, 是血管内皮细胞损伤的标志物^[7]。而内皮细胞受损及低度炎症反应均是糖尿病肾病的可能发病机制。因此, sTWEAK 极有可能以肾病的血管内皮细胞作为靶细胞, 参与 DN 的发生与发展。本研究结果表明, DN 组的血清 sTWEAK 水平低于 DM 组及健康对照组, DM 组及其尿蛋白阴性者的血清 sTWEAK 水平均低于健康对照组。说明血清 sTWEAK 在 DN 早期就有明显改变, 检测 sTWEAK 对诊断 DM 患者早期肾损伤有重要意义。Jasiewicz 等^[8]研究发现, 在 DN 患者中 HbA1c 与血清 sTWEAK 水平具有相关性。本研究发现 HbA1c < 10% 的 DM 患者血清 sTWEAK 水平高于血清 HbA1c > 10% 者, 说明血清 sTWEAK 随着 DM 发病程度的加重而降低。

综上所述, 血清 sTWEAK 与胱抑素 C 联合检测对诊断 DM 早期肾功能损伤有重要意义。关于 DN 患者血清 sTWEAK 水平发生变化的内在分子机制有待于进一步的研究。

参考文献

- [1] 常宝成. 糖尿病肾病患者如何合理选择降糖药物[J]. 糖尿病新世界, 2009, (8): 26-27.
- [2] Chorianopoulos E, Jarr K, Steen H, et al. Soluble TWEAK is markedly upregulated in patients with ST-elevation myocardial infarction and relatde to an adverse short-term outcome[J]. Atherosclerosis, 2010, 211(1): 322-326.
- [3] 罗佩珏. 血清胱抑素 C 检测在评价糖尿病肾病中的应用[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(4): 348-349.
- [4] Grubb A, Bork J, Nyman U, et al. Cystatin C and the incidence of type 2 diabetes mellitus[J]. Disbetologia, 2011, 54(6): 1335-1340.
- [5] Sahakyan K, Lee KE, Shankar A, et al. Serum cystatin C and the incidence of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2011, 54(6): 1335-1340.
- [6] 王其磊, 任满意, 王德金, 等. TWEAK 通过 P38MAPK 途径促进大鼠心肌成纤维细胞 I 型胶原和 MMP-1 的表达[J]. 山东大学学报: 医学版, 2012, 50(11): 134-136.
- [7] Yilmaz MI, Carrero JJ, Ortiz A, et al. Soluble TWEAK plasma levels as a novek biomarker of endothelial function in patients with chronic kidney disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(11): 1716-1723.
- [8] Jasiewicz M, Kowal K, Kowal-Bielecka O, et al. Serum levels of CD163 and TWEAK in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Cytokine, 2014, 66(1): 40-45.

(收稿日期: 2015-01-18)