

· 论 著 ·

血管内皮生长因子联合内皮抑素在 2 型糖尿病肾病患者诊断中的价值分析

文艳琼, 朱柏珍, 黄爱群, 江雁琼

(广州医科大学附属第五医院检验科 510700)

摘要:目的 探讨血管内皮生长因子(VEGF)联合内皮抑素(ES)在 2 型糖尿病肾病诊断中的价值。方法 该院 2012 年 4 月至 2014 年 9 月收治的 30 例糖尿病患者和 60 例糖尿病肾病患者按照患者病情分为无肾病组(30 例)、肾病组(低蛋白尿组 30 例和高蛋白尿组 30 例)。比较无肾病组、低蛋白尿组、高蛋白尿组患者的 VEGF 和 ES 水平,并进行相关分析。结果 无肾病组、低蛋白尿组、高蛋白尿组患者 VEGF 和 ES 水平进行比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),低蛋白尿组和高蛋白尿组的 VEGF 和 ES 均比无肾病组高($P < 0.05$),且高蛋白尿组 VEGF 和 ES 水平高于低蛋白尿组($P < 0.05$);进行回归性分析结果显示,VEGF 和 ES 与 2 型糖尿病肾病相关;VEGF 和 ES 与患者的肾小球滤过率和清蛋白呈负相关,与患者的 24 h 尿液中微量清蛋白和视网膜病变呈正相关。结论 血浆内 VEGF 和 ES 在 2 型糖尿病不同临床分期有不同程度的升高,对糖尿病患者进行 VEGF 和 ES 检测可以及时发现并发肾病的危险。

关键词: 2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 内皮生长因子; 内皮抑素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.12.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)12-1630-03

Analysis value of vascular endothelial growth factor endostatin in patients diagnosed with type 2 diabetic nephropathy

WEN Yanqiong, ZHU Baizhen, HUANG Aiqun, JIANG Yanqiong

(The Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510700, China)

Abstract: Objective To explore the value of vascular endothelial growth(VEGF)and endostatin(ES)on diagnosing type 2 diabetic nephropathy. **Methods** 30 patients with diabetes and 60 patients with diabetic nephropathy were selected in our hospital from April 2012 to September 2014, and according to the patient's condition, these objects were divided as non-nephropathy group(30 cases), kidney disease group(30 cases were in low proteinuria group, 30 patients were in high proteinuria group). General information, biochemical markers of endothelial growth factor and ES in non-nephropathy group, low proteinuria group and high proteinuria group were compared and conducted correlation analysis. **Results** There were significant differences on VEGF and ES levels in the three groups($P < 0.05$), the VEGF and ES levels in high proteinuria group and low proteinuria group were significant higher than those of the non-nephropathy group($P < 0.05$), and those in high proteinuria group were significant higher than those of the low proteinuria group($P < 0.05$). Regression analysis showed that the VEGF and ES were correlated with type 2 diabetic nephropathy. The VEGF and ES were negatively correlated with glomerular filtration rate and albumin, and positively correlated with retinopathy. **Conclusion** VEGF and ES in different clinical stages of type 2 diabetes increase in varying degrees, VEGF and ES detection have value in the diagnosis of nephropathy in type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetic; diabetic nephropathy; endothelial growth factor; endostatin

糖尿病肾病是糖尿病患者最严重的并发症之一^[1]。随着我国经济的不断发展,人们生活水平的提高,糖尿病肾病的发病率也在逐年上升,已经成为终末期肾病的主要病因。由于糖尿病肾病往往与人体内复杂的代谢紊乱有关,一旦患者发展为终末期肾病,治疗就相当困难,因此尽早对患者进行诊断,及时防治很有必要^[2-3]。本院对收治的 90 例 2 型糖尿病肾病患者体内的血管内皮生长因子(VEGF)和内皮抑素(ES)的诊断价值进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 4 月至 2014 年 9 月本院收治的 30 例糖尿病患者、60 例糖尿病肾病患者作为研究对象。其中男 56 例,女 34 例,年龄 27~76 岁,平均(57.3±9.4)岁。纳入标准:所有患者根据 1999 年世界卫生组织颁布的 2 型糖尿病诊断和分型标准进行确诊分型。患者在 1 个月内没有出现急性并发症;无发热和泌尿系统疾病;研究期间无剧烈运动;无其他原因引起的脏器疾病和肿瘤。按照患者病情分为无肾病组(24 h

尿液中微量清蛋白小于 30 mg,30 例糖尿病患者)和肾病组(60 例糖尿病肾病患者);肾病组依据糖尿病分期,分为低蛋白尿组(24 h 尿液中微量清蛋白 30~300 mg,30 例)和高蛋白尿组(24 h 尿液中微量清蛋白大于或等于 300 mg,30 例)。患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、收缩压、舒张压、血脂、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)等指标组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 测量所有患者的身高、BMI、收缩压、舒张压,并根据患者的病历资料了解患者糖尿病病程;保留 24 h 内尿液,进行尿液中微量清蛋白测定;采集患者清晨静脉血 5 mL,一部分血液用于检测 FPG、HbA1c、血脂和肝功能;另一部分分离血浆,放置于-80℃的冰柜中保存,进行 VEGF 和 ES 测定。

1.2.2 检验方法 采用武汉博士德生物工程有限公司提供的试剂盒,通过双抗体夹心 ELISA 检验方法测定患者血浆内

VEGF 和 ES。并用多重扫描 MK3 和美国热电全自动酶标记仪读取光密度值。患者肾小球滤过量根据肾小球滤过量预测公式——慢性肾脏病流行病学合作研究 (CKD-EPI) 公式进行计算。

1.2.3 眼底检查 使用日本 TOPCON 眼底照相机对所有患者进行双眼拍片,依据 2002 年糖尿病视网膜病变严重程度分级标准进行诊断分级。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计学分析,计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,患者脉络膜厚度的危险因素的关系分析采用多元线性和 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 3 组患者一般资料比较 ($n=30$)

组别	年龄(岁)	性别 (男/女, n/n)	病程(年)	BMI(kg/m ²)	视网膜病变 (n)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	24 h 尿液中微 量清蛋白(mg)	FPG (mmol/L)
无肾病组	56.7±8.7	18/12	4.2±3.8	23.7±9.2	5	122±12	77±11	5~10	6.1±3.2
低蛋白尿组	57.9±9.2	19/11	8.3±4.2*	26.3±4.2	21*	143±17*	86±12	87~201*	8.7±3.2
高蛋白尿组	55.8±8.2	18/12	11.3±4.8*	24.7±3.3	27*#	157±14*	82±9	800~3 472*#	6.9±3.7

续表 1 3 组患者一般资料比较

组别	HbA1c (mmol/L)	尿素氮 (mmol/L)	肾小球 滤过率 (mL/min)	血清肌酐 (μ mol/L)	尿酸 (μ mol/L)	清蛋白 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋 白胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋 白胆固醇 (mmol/L)
无肾病组	8.7±2.7	5.6±1.7	80.1~110.5	72.0±21.0	351.0±65.2	40.6±4.1	1.12~2.67	5.11±1.02	0.88~1.28	3.11±0.72
低蛋白尿组	9.2±2.3	6.2±2.3	67.8~103.8	82.0±28.0	367.3±87.3	39.7±3.3	1.32~2.03	5.14±1.07	0.91~1.11	3.22±0.91
高蛋白尿组	8.1±2.2	8.3±2.9*#	44.2~85.3*#	118.0±50.0*#	408.7±113.2*#	33.2±7.3*	0.97~3.17	6.08±1.67	0.93~1.67	3.77±1.32

注:与无肾病组比较, * $P < 0.05$; 与低蛋白尿组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 患者 VEGF 和 ES 水平 无肾病组、低蛋白尿组、高蛋白尿组患者 VEGF 和 ES 间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),低蛋白尿组和高蛋白尿组的 VEGF 和 ES 水平均比无肾病组高 ($P < 0.05$),且高蛋白尿组 VEGF 和 ES 水平高于低蛋白尿组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患者 VEGF 和 ES 比较 ($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	VEGF(ng/L)	ES(ng/L)
无肾病组	45.87±22.76	86.67±21.76
低蛋白尿组	50.97±27.82*	95.78±29.63*
高蛋白尿组	63.72±22.73*#	171.32±32.37*#
<i>F</i>	5.922	4.681
<i>P</i>	0.015	0.021

注:与无肾病组比较, * $P < 0.05$, 与低蛋白尿组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 VEGF 及 ES 与 2 型糖尿病肾病 Logistic 回归分析 进行回归分析结果显示,VEGF 和 ES 与 2 型糖尿病肾病相关。见表 3。

表 3 VEGF 和 ES 与 2 型糖尿病肾病相关性分析

因素	回归系数	Wald	OR(95%CI)	<i>P</i>
VEGF	0.692	5.162	2.014(1.102~2.381)	0.021
ES	0.851	8.471	2.342(1.324~4.152)	0.004

2.4 VEGF 及 ES 与 2 型糖尿病肾病相关指标线性相关性分析 线性相关性分析结果显示,VEGF 和 ES 水平与患者的肾

2 结 果

2.1 患者一般资料比较 无肾病组、低蛋白尿组、高蛋白尿组患者年龄、性别、BMI、舒张压、FPG、HbA1c、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与无肾病组比较,低蛋白尿组和高蛋白尿组的病程较长,收缩压、24 h 内尿液中微量清蛋白水平较高,视网膜病变人数多 ($P < 0.05$),高蛋白尿组尿素氮、肾小球滤过率、血清肌酐、尿酸和清蛋白水平较高 ($P < 0.05$);与低蛋白尿组比较,高蛋白尿组 24 h 尿液中微量清蛋白、尿素氮、肾小球滤过率、血清肌酐、尿酸水平较高 ($P < 0.05$)。见表 1。

小球滤过率和清蛋白呈显著负相关;与患者的 24 h 尿液中微量清蛋白和视网膜病变呈显著正相关。见表 4。

表 4 VEGF 及 ES 与 2 型糖尿病肾病相关指标线性相关分析 (r)

项目	肾小球滤过率	清蛋白	24 h 尿液中微量清蛋白	视网膜病变
VEGF	-0.237	-0.232	0.213	0.232
ES	-0.632	-0.434	0.432	0.417

3 讨 论

VEGF 是一种高度生物活性的功能性糖蛋白^[4]。能够促进血管内皮细胞快速的分裂,增强毛细血管通透性^[5-6]。自从最早在牛垂体滤泡星状细胞体外培养液中纯化出来后,对其的研究逐渐增多,相关研究表明,VEGF 与人体肿瘤细胞、糖尿病病变细胞等都具有相关性^[7-8],在糖尿病患者中,其是糖基化的最终产物,细胞因子的增加、肾小球的高压等都可能使 VEGF 升高;ES 为胶原 18 的降解物,具有抑制血管内皮细胞增殖和迁移,促进内皮细胞凋亡的作用,同时,对血管的生成也具有抑制作用,在 VEGF 和 ES 的共同作用下,控制着人体内血管的新生^[9-10]。糖尿病肾病一般多发于有糖尿病史的患者,当糖尿病患者表现为肾病综合征时,被称为糖尿病肾病,糖尿病肾病本身发病率较低,但由于糖尿病的发病率较高,使其发病率逐渐升高。目前关于 VEGF 及 ES 对糖尿病视网膜病变的相关性研究较多,但对 2 型糖尿病肾病的研究较少^[11-12]。

本院对收治的 90 例 2 型糖尿病患者进行相关性研究,对无肾病组、低蛋白尿组、高蛋白尿组患者一般资料和生化指标结果进行比较,3 组患者年龄、性别、BMI、舒张压、FPG、

HbA1c、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇数据比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与无肾病组比较,低蛋白尿组和高蛋白尿组的病程较长,收缩压、微量清蛋白水平较高,视网膜病变人数多($P<0.05$),高蛋白尿组尿素氮、肾小球滤过率、血清肌酐、尿酸和清蛋白水平较高($P<0.05$);与低蛋白尿组比较,高蛋白尿组 24 h 微量清蛋白、尿素氮、肾小球滤过率、血清肌酐、尿酸水平较高($P<0.05$);3 组患者 VEGF 和 ES 间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),低蛋白尿组和高蛋白尿组的 VEGF 和 ES 水平均比无肾病组高($P<0.05$),且高蛋白尿组 VEGF 和 ES 水平高于低蛋白尿组($P<0.05$)。进行回归分析结果显示,VEGF 和 ES 与 2 型糖尿病肾病有相关性;线性相关性分析结果显示,VEGF 和 ES 与患者的肾小球滤过率和清蛋白呈负相关;与患者的 24 h 尿液中微量清蛋白和视网膜病变呈正相关。糖尿病患者 24 h 尿液中微量清蛋白和视网膜病变也是临床用于诊断 2 型糖尿病肾病的诊断标准,故笔者认为 VEGF 联合 ES 对 2 型糖尿病肾病患者进行诊断有一定价值。

综上所述,血浆 VEGF 和 ES 在 2 型糖尿病不同临床分期有不同程度的升高,对 2 型糖尿病肾病诊断中,对 VEGF 和 ES 进行检测具有一定的诊断价值。

参考文献

[1] 李沛霖,杨锐,周勇,等. 糖尿病肾病患者糖化血清蛋白测定的意义[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(6): 1093-1094.
 [2] 高阳,陈思娇,杨红艳,等. 糖尿病肾病患者尿微量清蛋白与肌酐比值的相关因素研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(6): 598-600.
 [3] 李泽宇,刘栋,袁文明,等. 糖尿病肾病危险因素及血压控制临界值研究[J]. 中国全科医学, 2014, 15(20): 2325-

2328.
 [4] 陈庆中,江枫,毛春洁,等. 血管内皮生长抑制因子在糖尿病视网膜膜病变大鼠中的表达[J]. 中华眼底病杂志, 2014, 30(2): 180-186.
 [5] 郑玉涛,陈海英,刘文革,等. 糖尿病大鼠股骨头血管内皮功能障碍的变化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(52): 9813-9816.
 [6] 吴纪程,兰泽栋,张端强. 血管内皮生长因子和骨形态发生蛋白 7 在细胞分化中的协同作用[J]. 中国美容医学, 2013, 22(19): 1938-1941.
 [7] 刘树娇,唐灵,陈春莲,等. 内脂素、同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白与 2 型糖尿病大血管病变的关系[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(10): 1704-1705.
 [8] 陈庆中,张静楷,黄利明,等. 血管内皮生长抑制因子在糖尿病视网膜膜病患者血清及玻璃体中的变化[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(12): 1163-1168.
 [9] 农勤玲,桂春,朱立光,等. 2 型糖尿病患者血清血管生成因子浓度的变化[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(9): 765-767.
 [10] 李慧,钱毅,薛耀明,等. 血管内皮生长因子和内皮抑素与 2 型糖尿病肾病的关系[J]. 实用医学杂志, 2014, 12(11): 1764-1767.
 [11] 韩江全,吴俊雄,胡泳涛,等. 超负荷血糖对鼠局灶性脑缺血侧皮质内皮抑素表达的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(4): 321-324.
 [12] 房炳华,王丽君,雷宁玉. 糖尿病视网膜膜病变患者血清 VEGF、ES、TSP 的含量分析[J]. 眼科新进展, 2011, 31(5): 471-473.

(收稿日期:2016-01-24 修回日期:2016-03-12)

(上接第 1629 页)

value of alpha-fetoprotein-L3 and Golgi protein 73 in hepatocellular carcinomas with low AFP levels[J]. Tumour Biol, 2014, 35(12): 12069-12074.
 [4] Yang J, Li J, Dai W, et al. Golgi protein 73 as a biomarker for hepatocellular carcinoma: A diagnostic meta-analysis [J]. Exp Ther Med, 2015, 9(4): 1413-1420.
 [5] Morota K, Nakagawa M, Sekiya R, et al. A comparative evaluation of Golgi protein-73, fucosylated hemopexin, alpha-fetoprotein, and PIVKA-II in the serum of patients with chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(4): 711-718.
 [6] Mingzhe L, Hiroshi J, Hiroshi A, et al. In vitro selection of a photoresponsive RNA aptamer to hemin[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2010, 20(9): 2964-2967.
 [7] Du JC, Hong JM, Xu C, et al. Screening and identification of ssDNA aptamer for human GP73[J]. Bio Med Res Int, 2015, 2015: 610281.
 [8] Iftikhar R, Kladney RD, Havlioglu N, et al. Disease- and cell-specific expression of GP73 in human liver disease [J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(3): 1087-1095.
 [9] Block TM, Comunale MA, Lowman M, et al. Use of targeted glycoproteins to identify serum glycoproteins that

correlated with liver cancer in woodchucks and humans [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(1): 779-784.
 [10] Hu JS, Wu DW, Liang S, et al. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is sensibility and specificity for hepatocellular carcinoma of diagnosis in a hepatitis B-endemic Asian population[J]. Med Oncol, 2010, 27(2): 339-345.
 [11] Shi Y, Chen J, Li L, et al. A study of diagnostic value of golgi protein GP73 and its genetic assay in primary hepatic carcinoma[J]. Technol Cancer Res Treat, 2011, 10(3): 287-294.
 [12] Mao Y, Yang H, Xu H, et al. Golgi protein 73(GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma [J]. Gut Dec, 2010, 59(12): 1687-1693.
 [13] Bråker ME, Ijzermans JN, Witjes CD, et al. The predictive value of golgi protein 73 in differentiating benign from malignant liver tumors [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e10087.
 [14] Zhao Y, Wang M, Cui C, et al. Significance of combined tests of serum golgi glycoprotein 73 and other biomarkers in diagnosis of small primary hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Biomark, 2015, 15(5): 677-683.

(收稿日期:2016-01-21 修回日期:2016-03-23)