

果观察[J]. 创伤与急危重病医学, 2019, 7(1): 20-22.

[12] 陈群, 石琴. NSCLC 患者血清 miR 系列基因表达水平及与化疗疗效的相关性研究[J]. 中国现代医生, 2018, 56(15): 18-20.

[13] JENKINS S, YANG J C, RAMALINGAM S S, et al. Plasma ctDNA analysis for detection of the EGFR T790M mutation in patients with advanced non-small cell

lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(7): 1061-1070.

[14] 文敏, 袁庆, 许畅, 等. 8-溴-7-甲氧基白杨素抑制促炎因子诱导的肺癌 H460 细胞干性[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(2): 1-3.

(收稿日期: 2019-12-16 修回日期: 2020-04-26)

• 短篇论著 •

## 肾病综合征患儿血清 IGF-1、ALB、hs-CRP 水平及临床意义

李 莉, 卢业佳, 龙婷晓, 卢星旭

(广西壮族自治区玉林市第一人民医院儿内科, 广西玉林 537000)

**摘要:**目的 观察肾病综合征患儿血清胰岛素样生长因子(IGF)-1、清蛋白(ALB)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平, 并分析其临床意义。方法 选取 2016—2018 年在该院接受治疗的 100 例肾病综合征患儿(肾病综合征组)为研究对象, 并选取同期在该院接受体检的 100 例健康儿童作为对照组。观察两组研究对象 IGF-1、ALB、hs-CRP、炎症因子[白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ ]、肾功能指标[尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、预估肾小球滤过率(eGFR)]的差异, 分析肾病综合征患儿 IGF-1、ALB、hs-CRP 水平与炎症因子、肾功能指标的相关性。结果 肾病综合征组患儿的血清 IGF-1、hs-CRP 水平分别为(284.1 $\pm$ 8.6) ng/mL、(13.5 $\pm$ 1.7) mg/L, 高于对照组( $P < 0.05$ ), ALB 水平为(30.2 $\pm$ 6.3) g/L, 低于对照组( $P < 0.05$ )。肾病综合征组患儿的血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平分别为(34.2 $\pm$ 3.7) mg/L、(38.1 $\pm$ 3.5) ng/L, 均高于对照组( $P < 0.05$ )。肾病综合征组患儿的 BUN、SCr 水平分别为(15.2 $\pm$ 2.0) mmol/L、(104.3 $\pm$ 9.6)  $\mu$ mol/L, 均高于对照组( $P < 0.05$ ), eGFR 水平为(56.5 $\pm$ 3.7) mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>), 低于对照组( $P < 0.05$ )。肾病综合征患儿的 IGF-1、hs-CRP 水平与 IL-6、TNF- $\alpha$ 、BUN、SCr 呈正相关, 与 eGFR 呈负相关, ALB 水平与 IL-6、TNF- $\alpha$ 、BUN、SCr 呈负相关, 与 eGFR 呈正相关。结论 肾病综合征患儿的血清 IGF-1、hs-CRP、ALB 水平与肾功能等指标密切相关, 可作为病情判断的指标。

**关键词:** 肾病综合征; 清蛋白; 超敏反应 C 蛋白; 胰岛素样生长因子-1

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.030

中图法分类号: R726.9

文章编号: 1673-4130(2020)14-1775-03

文献标识码: B

儿童肾病综合征能够导致患儿近期生活质量显著下降, 并增加远期心血管系统并发症的发生率<sup>[1]</sup>。部分地区的研究认为, 儿童肾病综合征的发病率可波动在 757/10 000~984/10 000, 同时在部分高危地区该病的发生率具有逐年上升趋势<sup>[2]</sup>。越来越多的研究关注儿童肾病综合征发病的生物学领域, 通过对相关细胞因子的分析, 可以进一步提高对于儿童肾病综合征发病机制的认知。胰岛素样生长因子(IGF)-1 的表达上升能够提高下游趋化因子或者补体成分的激活程度, 促进 IGF-1 对于肾小球滤过膜的损伤, 加剧肾脏滤过膜通透性的改变<sup>[3-4]</sup>; 血清清蛋白(ALB)能够反映患者机体 ALB 流失程度, 评估肾病综合征患儿的营养代谢状态; 超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的表达升高能够促进下游炎症细胞的激活, 加剧炎症细胞对滤过膜或系膜的损伤, 导致大分子物质的过度流失。本研究选取 2016—2018 年在本院接受治疗的肾

病综合征患儿为研究对象, 探讨了 IGF-1、ALB、hs-CRP 的水平及其与肾病综合征患儿病情的关系, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016—2018 年在本院接受治疗的 100 例肾病综合征患儿(肾病综合征组)为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 $\leq$ 12 周岁; (2) 近期感染过链球菌, 且符合肾病综合征诊断标准(尿蛋白大于 3.5 g/d; ALB 低于 30 g/L; 水肿; 高脂血症。其中前两项为诊断所必需); (3) 无严重心、肺等疾病。排除标准: (1) 近期合并其他感染性疾病者; (2) 不愿参与本项研究者。肾病综合征组中男 55 例、女 45 例, 年龄 3~12 岁、平均(6.84 $\pm$ 1.02) 岁。对照组为健康体检儿童, 共纳入 100 例, 其中男 50 例、女 50 例, 年龄 2~12 岁、平均(6.88 $\pm$ 1.05) 岁。两组的一般资料比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经

本院伦理委员会评审通过,且研究对象家属均知情同意。

**1.2 方法** 采用一次性静脉血采集器进行肘部静脉血采集。采集 5 mL 静脉血后室温下放置,取上清液进行 ALB、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)检测。采用杭州精密仪器公司生产的 BIOSYS-2008 全自动生化检测仪器进行检测,配套试剂盒购自北京博奥森生物公司。采用我国改良的 MRDR 公式进行预估肾小球滤过率(eGFR)的计算: $eGFR = 175 \times SCr - 1.234 \times \text{年龄} - 0.179 \times 0.79$ 。

采用 ELISA 法进行 IGF-1、hs-CRP、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  水平的检测。采用十字交叉法进行抗原水平的测定,采用碳酸盐缓冲液进行抗原稀释,然后加入 96 孔的酶标板中,盖好酶标板后置于 4 °C 冰箱过夜,蒸馏水冲洗 3 次,每次 5 min,轻轻叩击酶标板甩干。每孔中加入 5% 的脱脂牛奶 200  $\mu$ L,置于 4 °C 冰箱过夜,蒸馏水冲洗 3 次,每次 5 min,加入稀释好的抗体(购自 abcum 公司;批号:20083845),蒸馏水冲洗 3 次,每次 5 min,每孔中加入 100  $\mu$ L 底物,显色后在酶标仪上进行 IGF-1、hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  吸光度的检测。A4500 酶标仪购自罗氏公司。

**1.3 观察指标** 观察两组研究对象 IGF-1、ALB、hs-CRP、血清炎症因子(IL-6、TNF- $\alpha$ )、肾功能指标(BUN、SCr、eGFR)的差异,分析肾病综合征患儿 IGF-1、ALB、hs-CRP 水平与血清炎症因子、肾功能指标的相关性。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理和分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;采用 Pearson 相关进行相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组研究对象 IGF-1、ALB、hs-CRP 水平比较** 肾病综合征组患儿的血清 IGF-1、hs-CRP 水平高于对照组,ALB 水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组研究对象 IGF-1、ALB、hs-CRP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IGF-1(ng/mL)	ALB(g/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组	100	185.3 $\pm$ 10.1	43.5 $\pm$ 4.2	4.1 $\pm$ 1.1
肾病综合征组	100	284.1 $\pm$ 8.6	30.2 $\pm$ 6.3	13.5 $\pm$ 1.7
<i>t</i>		-74.316	17.382	-46.499
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

**2.2 两组研究对象血清炎症因子水平比较** 肾病综合征组患儿的血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 两组研究对象肾功能指标比较** 肾病综合征组患儿的 BUN、SCr 水平分别为(15.2 $\pm$ 2.0)mmol/L、

(104.3 $\pm$ 9.6) $\mu$ mol/L,均高于对照组( $P < 0.05$ ),eGFR 水平低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组研究对象血清炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-6(mg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)
对照组	100	6.0 $\pm$ 1.2	8.3 $\pm$ 1.2
肾病综合征组	100	34.2 $\pm$ 3.7	38.1 $\pm$ 3.5
<i>t</i>		-71.749	-79.400
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 两组研究对象肾功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	BUN (mmol/L)	SCr ( $\mu$ mol/L)	eGFR [mL/(min $\cdot$ 1.73 m <sup>2</sup> )]
对照组	100	4.1 $\pm$ 1.0	35.4 $\pm$ 3.2	115.4 $\pm$ 10.0
肾病综合征组	100	15.2 $\pm$ 2.0	104.3 $\pm$ 9.6	56.5 $\pm$ 3.7
<i>t</i>		-49.176	-68.321	55.111
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

**2.4 肾病综合征患儿 IGF-1、ALB、hs-CRP 水平与炎症因子、肾功能指标的相关性** 肾病综合征患儿的 IGF-1、hs-CRP 水平与 IL-6、TNF- $\alpha$ 、BUN、SCr 呈正相关( $P < 0.05$ ),与 eGFR 呈负相关( $P < 0.05$ ),ALB 水平与 IL-6、TNF- $\alpha$ 、BUN、SCr 呈负相关( $P < 0.05$ ),与 eGFR 呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 肾病综合征患儿 IGF-1、ALB、hs-CRP 水平与炎症因子、肾功能指标的相关性

项目	统计量	IL-6	TNF- $\alpha$	BUN	SCr	eGFR
IGF-1	<i>r</i>	0.356	0.418	0.403	0.396	-0.415
	<i>P</i>	0.016	0.002	0.009	0.012	0.004
hs-CRP	<i>r</i>	0.429	0.445	0.387	0.394	-0.403
	<i>P</i>	0.007	0.003	0.021	0.015	0.011
ALB	<i>r</i>	-0.355	-0.406	-0.384	-0.419	0.503
	<i>P</i>	0.019	0.006	0.013	0.002	<0.001

## 3 讨 论

感染,肾脏滤过膜长期、慢性的损伤或者家族性遗传因素,均能够导致儿童肾病综合征发病风险的上升。肾病综合征本身不仅能够导致低蛋白血症及水肿的发生,同时还能够增加血栓、肾性脑病或者心力衰竭的发生率,导致患者远期致残率和病死率上升<sup>[5-6]</sup>。寻找相关的血清学评估指标,能够在儿童肾病综合征的诊疗过程中发挥一定的作用,对疾病预后的评估提供参考。虽然血清 BUN 及 SCr 能够直接反映肾功能损伤情况,但多数患儿出现血清 SCr 改变时已处于疾病的中晚期,而失去了早期临床干预的有效时机。IL-6 虽然能够在肾病综合征患儿病情评估过程中发挥作用,但 IL-6 评估远期肾功能转归的一致性较差,其对于患儿体内炎症反应激活的评估价值不明

确<sup>[7]</sup>。本研究的创新性在于探讨了 IGF-1、ALB、hs-CRP 的水平与肾病综合征患儿肾功能及炎症因子的关系。

IGF-1 是生长因子家族成员,其对于下游转化生长因子或者血管内皮生长因子有激活作用,能够提高相关细胞因子的富集程度,加剧肾小球滤过膜的损伤<sup>[8]</sup>。ALB 是反映蛋白代谢的指标,虽然 ALB 本身并不直接参与肾病综合征的发病,但 ALB 的下降程度过大会增加机体并发症的发生风险。hs-CRP 是炎症相关因子,其能够激活下游炎症反应体系,可以影响肾小球及肾小管的生理功能<sup>[9-10]</sup>。

本研究发现,肾病综合征患儿血清 IGF-1、hs-CRP 水平明显上升,而 ALB 水平明显下降,表明在肾病综合征患儿体内存在明显的炎症反应激活,同时患儿低蛋白血症表现较为明显,这主要是由于长期的氧化应激性损伤激活了生长因子及炎症因子,最终促进了肾小球系膜及基底膜内皮细胞的损伤,促进了蛋白的流失。DAI 等<sup>[11]</sup>回顾性分析了相关病例,一致认为肾病综合征患者血清 IGF-1 水平具有显著上升趋势,相较于健康人群,IGF-1 水平的上升还跟病情轻重有关,患者的肾功能损伤越严重,IGF-1 水平越高。

IL-6 及 TNF- $\alpha$  能够使炎症反应激活,提高下游单核细胞的浸润程度,最终促进肾病综合征的发生、发展。本研究发现,在肾病综合征组患儿中,IL-6、TNF- $\alpha$  水平均显著上升,与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明非特异性炎症因子的上调同样在肾病综合征的病情进展中发挥了重要的调控作用。

本研究还重点探讨了 IGF-1、ALB、hs-CRP 水平与炎症因子、肾功能指标的相关性,发现 IGF-1、hs-CRP 水平与患者肾功能指标(除 eGFR 外)及炎症因子具有正相关关系,而 ALB 水平与患者肾功能指标(除 eGFR 外)及炎症因子具有显著的负相关关系。这主要由于 IGF-1、hs-CRP 的上升,能够加剧肾小球局灶节段性硬化,促进肾小球基底膜电荷稳定性的下降,并能够引起滤过膜内皮细胞的凋亡,最终导致肾功能的恶化和病情进展<sup>[12-14]</sup>。临床上可以通过检测 IGF-1、hs-CRP 等指标水平,进而综合性评估肾病综合征患儿的病情。

肾病综合征患儿的血清 IGF-1、hs-CRP 水平较高,ALB 水平较低,且与肾功能等指标密切相关。本研究的局限性在于未深入探讨 IGF-1、hs-CRP 等指标对儿童肾病综合征临床结局的判断价值。

tors influencing practice variation in the management of nephrotic syndrome: a qualitative study of pediatric nephrology care providers[J]. CMAJ Open, 2017, 5(2): 424-430.

[2] DUMAS DE LA ROQUE C, PREZELIN-REYDIT M, VERMOREL A, et al. Idiopathic nephrotic syndrome: characteristics and identification of prognostic factors[J]. J Clin Med, 2018, 7(9): 265-268.

[3] 黄春琳. 胰岛素样生长因子 1 和肾脏疾病的相关性研究[J]. 中国医药指南, 2018, 16(34): 24-25.

[4] 贾朋伟, 王阿静. 血清 IGF-2 及 IGFBP-2 与糖尿病肾病进展指标的相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(5): 82-84.

[5] KIM M Y, CHO M H, KIM J H, et al. Acute kidney injury in childhood-onset nephrotic syndrome: incidence and risk factors in hospitalized patients[J]. Kidney Res Clin Prac, 2018, 37(4): 347-355.

[6] DAVIN J. The glomerular permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2016, 31(2): 207-215.

[7] 黄静蓉. 老年原发性肾病综合征患者临床病理特征及血清中炎症因子的表达[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(11): 1207-1209.

[8] 张丽, 马雪, 王俭勤. IGF 系统与糖尿病肾病关系的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(3): 274-277.

[9] ZHOU J, SHI F, XUN W. Leptin, hs-CRP, IL-18 and urinary protein before and after treatment of children with nephrotic syndrome[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(5): 4426-4430.

[10] 任广宇. 糖化血红蛋白及超敏 C 反应蛋白检测用于评估患者并发症效果研究的体会[J]. 中国卫生产业, 2018, 15(31): 100-101.

[11] DAI G, WANG D, DONG H. Effects of recombinant human growth hormone on protein malnutrition and IGF-1 and IL-2 gene expression levels in chronic nephrotic syndrome[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(5): 4167-4172.

[12] 童科珍, 毛建华, 傅海东, 等. 肾病综合征患儿血清细胞因子水平及 T 细胞亚群变化的临床意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2016, 10(4): 351-356.

[13] 刘栋, 宋宏庆. 血清脂蛋白(a)和超敏 C 反应蛋白对儿童原发性肾病综合征诊断的意义探讨[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(1): 90-91.

[14] 张焯, 张碧丽, 王文红, 等. 血栓调节蛋白、超敏 C 反应蛋白与儿童原发性肾病综合征高凝状态的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(5): 342-345.

(收稿日期: 2019-08-18 修回日期: 2020-03-28)

参考文献

[1] SAMUEL S M, FLYNN R, ZAPPITELLI M, et al. Fac-