

· 论 著 ·

外周血 SFRP1、SAA 检测在早期糖尿病肾病诊断中的价值

何 霁, 孙 娜, 袁 宁, 白亚君, 黄秋鹏
南充市中心医院内分泌科, 四川南充 637000

摘 要:目的 探讨分泌型卷曲相关蛋白 1(SFRP1)及淀粉样蛋白-A(SAA)在糖尿病肾病(DN)患者中的表达及早期诊断价值。方法 将该院 2016 年 1 月至 2018 年 6 月收治的 144 例 2 型糖尿病(T2DM)患者纳入研究,根据 T2DM 患者尿清蛋白排泄率(UAER),将其分为单纯 T2DM 组(UAER<22 $\mu\text{g}/\text{min}$, 57 例)、DN1 组(UAER:22~220 $\mu\text{g}/\text{min}$, 53 例)、DN2 组(UAER>220 $\mu\text{g}/\text{min}$, 34 例)。另外,将 50 例同期于该院体检合格的健康者纳入研究并作为对照组。检测 4 组人群的常规生化指标及 SFRP1、SAA 水平,分析 SFRP1、SAA 水平与患者临床特征间的关系,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,探讨 SFRP1、SAA 检测在 DN 早期诊断中的价值。结果 4 组间糖尿病病程、体质量指数(BMI)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、三酰甘油(TG)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);4 组间性别比例、年龄、总胆固醇(TC)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);SFRP1 及 SAA 水平在对照组、T2DM 组、DN1 组及 DN2 组呈依次上升的趋势,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析显示,DN 患者 SFRP1 水平与 FBG、HOMA-IR、HbA1c 及 TG 水平均呈正相关($P<0.05$);相关性分析提示,DN 患者外周血 SAA 水平与糖尿病病程、FBG、HOMA-IR 及 HbA1c 水平呈正相关($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,SFRP1 及 SAA 单独应用于 DN 诊断的效能以 SFRP1 更高,两者联合应用能有效提高诊断效能。结论 DN 患者 SFRP1 及 SAA 水平均异常升高,SFRP1、SAA 水平与 FBG、HOMA-IR 及 HbA1c 呈正相关,两者在诊断早期 DN 中均具有一定的应用价值。

关键词:分泌型卷曲相关蛋白 1; 淀粉样蛋白-A; 糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.04.025 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2021)04-0493-04 **文献标志码:**A

Early diagnostic value of peripheral blood SFRP1 and SAA in diabetic nephropathy

HE Ji, SUN Na, YUAN Ning, BAI Yajun, HUANG Qiupeng

Department of Endocrinology, Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of secreted frizzled related protein 1 (SFRP1) and serum amyloid A (SAA) in peripheral blood of patients with diabetic nephropathy (DN) and its early diagnostic value. **Methods** A total of 144 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the hospital from January 2016 to June 2018 were enrolled in the study, and the patients were divided into three groups according to urinary albumin excretion rate (UAER), including simple T2DM group (UAER<22 $\mu\text{g}/\text{min}$, 57 cases), DN1 group (UAER:22—220 $\mu\text{g}/\text{min}$, 53 cases), and DN2 group (UAER>220 $\mu\text{g}/\text{min}$, 34 cases), meanwhile, 50 healthy individuals were enrolled as control group. The routine biochemical indicators and peripheral blood SFRP1 and SAA levels were detected in the four groups. The correlations between peripheral blood SFRP1 and SAA levels with the clinical characteristics were analyzed. ROC curve was used to analyze the prognostic value of the two indicators. **Results** The disease course, BMI, FBG, FINS, HbA1c, HDL, TG and HOMA-IR levels were significant different among the four groups ($P<0.05$), while no significant difference was found in gender ratio, age and TC levels among the four groups ($P>0.05$). Peripheral blood SFRP1 and SAA levels among the four groups were the lowest in control group, followed by T2DM group, DN1 group and DN2 group, with statistic differences ($P<0.05$). Correlation analysis showed that SFRP1 level in DN patients was positively correlated with FBG, HOMA-IR, HbA1c and TG ($P<0.05$), and the peripheral blood SAA level in patients with DN was positively correlated with the duration of diabetes, FBG, HOMA-IR and HbA1c levels ($P<0.05$). ROC curve indicated that the diagnostic efficacy of peripheral blood SFRP1 was higher than that of SAA, while the diagnostic efficacy of combined detection of the two was better than that of single-indicator

作者简介:何霁,女,副主任护师,主要从事临床内分泌科的相关研究。

本文引用格式:何霁,孙娜,袁宁,等.外周血 SFRP1、SAA 检测在早期糖尿病肾病诊断中的价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(4):493-496.

detections. **Conclusion** The levels of SFRP1 and SAA in peripheral blood are abnormally elevated in DN patients. The two indicators are positively correlated with the levels of FBG, HOMA-IR, and HbA1c, and ROC curve indicates that both of them have certain application value in the early diagnosis of DN.

Key words: secreted frizzled related protein 1; serum amyloid A; diabetic nephropathy

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最为严重的并发症之一,该病本身属于微血管病变,随着病情不断地发展,该病最终将发展为终末期肾病,预后极差。DN 的发生及发展过程缓慢,早期不易被确诊,待患者出现持续性蛋白尿等典型症状时,该病已发展至晚期,病情常常难以逆转。早期及时诊断 DN 并采取针对性治疗,对于改善患者预后具有重要意义^[1]。目前,DN 的发病机制尚不清楚,但有研究表明,其与遗传、糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症介质等多种因素有关。有多种血清标志物已经被用于 DN 的诊断,其中分泌型卷曲相关蛋白(SFRP)是一类能直接结合 Wnt 的拮抗物,多种癌症患者外周血中 SFRP1 水平异常。有研究证实,SFRP1 参与了肾纤维化进程,推测该物质在 DN 发病及病情发展中起作用^[2]。淀粉样蛋白-A(SAA)在多种慢性炎症性疾病中扮演重要角色,是一种与血浆高密度脂蛋白相结合的急性时相蛋白,SAA 在癌细胞侵袭或转移过程中起重要作用。由于 DN 发展与机体炎症反应相关,推测 SAA 可能参与 DN 病情发展^[3]。为研究 DN 患者 SFRP1 与 SAA 水平,并分析两种物质在 DN 早期诊断中的应用价值,本课题组开展了以下研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2016 年 1 月至 2018 年 6 月收治的 144 例 2 型糖尿病(T2DM)患者纳入研究;另外,将同期 50 例健康体检者纳入研究作为对照组。纳入的研究的 T2DM 患者均符合 WHO 糖尿病的相关诊断标准^[4]:空腹血糖(FBG)≥7.0 mmol/L 或口服葡萄糖耐受试验(OGTT)2 h 血糖≥11.1 mmol/L 或随机血糖≥11.1 mol/L;对照组为体检合格的健康人群。排除合并急慢性感染者、恶性肿瘤者、心功能不全者、合并其他内分泌疾病者。根据 T2DM 患者的尿清蛋白排泄率(UAER),将其分为单纯 T2DM 组(尿蛋白正常,UAER<22 μg/min,57 例)、DN1 组(微量尿蛋白,UAER:22~220 μg/min,53 例)、DN2 组(临床蛋白尿,UAER>220 μg/min,34 例)。

1.2 方法 (1)收集被研究者的临床资料,包括性别、年龄、糖尿病病程、体质量指数(BMI)。(2)临床生化指标的检测:禁食 10 h 后,采集被研究者空腹静脉血 5 mL,检测 FBG、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)水平。(3)胰岛素抵抗评价采用稳态模型评价(HOMA)计算胰岛

素抵抗(IR)指数(HOMA-IR),计算公式:HOMA-IR=FBG×FINS/22.5。(4)SFRP1 及 SAA 水平检测:被研究者禁食 10 h 后,使用无抗凝剂的无菌离心管收集肘部静脉血 5 mL,室温静置 30 min,3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,存于 EP 管中,-70 ℃保存待用,酶联免疫吸附试验法检测血清 SFRP1 及 SAA 水平,试剂盒分别购于美国 R&D 公司与 Bioswamp 公司。

1.3 观察指标 (1)4 组人群的临床资料、临床生化指标、HOMA-IR 及 SFRP1、SAA 水平。(2)分别分析 SFRP1 及 SAA 与其他因素间的相关性。(3)绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析 SFRP1 与 SAA 在诊断早期 DN 中的价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,检验有统计学意义者,采用 LSD-*t* 检验进行两两比较;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组间临床资料及临床生化指标水平的比较 4 组间糖尿病病程、BMI、FBG、FINS、HbA1c、HDL、LDL、TG 及 HOMA-IR 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组,男 27 例、女 23 例;T2DM 组男 33 例、女 24 例;DN1 组,男 30 例、女 23 例;DN2 组,男 19 例、女 15 例。4 组间性别比例、年龄、TC 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 4 组间 SFRP1 及 SAA 水平的比较 SFRP1 及 SAA 水平在对照组、单纯 T2DM 组、DN1 组及 DN2 组呈依次上升的趋势,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 DN 患者 SFRP1 水平与其余因素的相关性分析 DN 患者 SFRP1 水平与 FBG、HOMA-IR、HbA1c 及 TG 水平均呈正相关($r = 0.563, 0.619, 0.412, 0.441, P < 0.05$)。

2.4 DN 患者 SAA 水平与其余因素的相关性分析 DN 患者外周血 SAA 水平与糖尿病病程、FBG、HOMA-IR 及 HbA1c 水平均呈正相关($r = 0.442, 0.352, 0.251, 0.339, P < 0.05$)。

2.5 SFRP1 及 SAA 在诊断早期 DN 中的价值分析 绘制 ROC 曲线,SFRP1 及 SAA 单独应用于 DN 诊断的效能以 SFRP1 更高,两者联合应用能提高诊断效能,见表 3、图 1。

表 1 4 组间临床资料及临床生化指标的比较($\bar{x}\pm s$)						
临床特征	对照组($n=50$)	单纯 T2DM 组($n=57$)	DN1 组($n=53$)	DN2 组($n=34$)	<i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	48.91±10.16	47.77±9.48	49.31±10.26	51.79±12.02	1.256	0.291
糖尿病病程(年)	—	8.41±2.02	9.46±1.75 ^b	10.79±2.03 ^{bc}	37.494	<0.001
BMI(kg/m ²)	23.79±2.16	24.39±1.73	25.11±1.84 ^a	25.93±1.76 ^{ab}	11.704	<0.001
FBG(mmol/L)	5.13±1.12	8.44±1.39 ^a	10.37±2.03 ^{ab}	10.93±1.65 ^{ab}	132.559	<0.001
FINS(mIU/L)	8.75±1.13	11.96±2.41 ^a	13.54±3.45 ^{ab}	15.76±3.33 ^{abc}	56.003	<0.001
HbA1c(%)	—	8.41±1.25	8.81±1.36	10.11±1.62 ^{bc}	18.782	<0.001
HDL(mmol/L)	1.33±0.32	1.23±0.37	1.19±0.23 ^a	1.07±0.24 ^{abc}	6.411	<0.001
LDL(mmol/L)	2.31±0.64	2.46±0.46	2.73±0.51 ^{ab}	2.93±0.66 ^{abc}	11.330	<0.001
TG(mmol/L)	1.71±0.25	1.83±0.31	1.93±0.24 ^a	1.97±0.31 ^{ab}	8.360	<0.001
TC(mmol/L)	4.66±1.13	4.73±1.36	4.69±1.34	4.74±1.39	0.039	0.990
HOMA-IR	2.11±0.34	4.63±1.16 ^a	6.32±1.38 ^{ab}	7.23±1.42 ^{abc}	182.317	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与单纯 T2DM 组比较,^b*P*<0.05;与 DN1 组比较,^c*P*<0.05。

表 2 4 组间 SFRP1 及 SAA 水平的比较($\bar{x}\pm s$)						
指标	对照组($n=50$)	单纯 T2DM 组($n=57$)	DN1 组($n=53$)	DN2 组($n=34$)	<i>F</i>	<i>P</i>
SFRP1(pg/L)	25.46±4.41	56.97±6.79 ^a	81.46±12.69 ^{ab}	94.46±13.32 ^{abc}	442.457	<0.001
SAA(μg/L)	166.46±34.45	316.46±33.59 ^a	491.99±41.35 ^{ab}	671.46±35.79 ^{abc}	1743.405	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与单纯 T2DM 组比较,^b*P*<0.05;与 DN1 组比较,^c*P*<0.05。

表 3 SFRP1 及 SAA 在诊断早期 DN 中的价值分析						
指标	临界值	AUC	95%CI	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)
SFRP1	70.13 pg/L	0.808	0.750~0.867	<0.001	69.13	73.26
SAA	398.46 μg/L	0.733	0.663~0.802	<0.001	65.87	62.43
SFRP1+SAA	—	0.879	0.833~0.925	<0.001	88.43	41.55

注:—表示该项未列出。

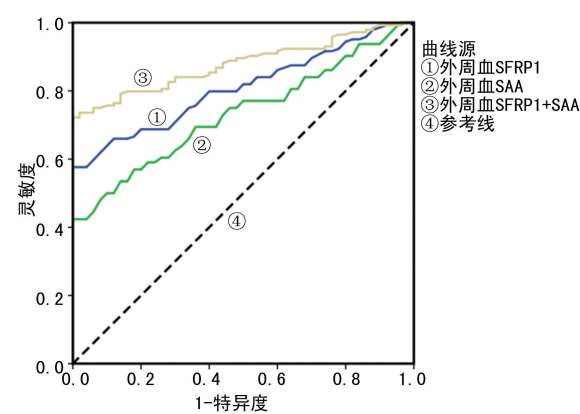


图 1 SFRP1 与 SAA 诊断 DN 的 ROC 曲线

3 讨 论

随着我国经济水平及生活水平的不断提高,人们的血脂代谢紊乱情况加重,糖尿病患者增多,糖尿病相关并发症的发病率也增高^[5-6]。DN 是糖尿病最为严重的并发症之一,是导致终末期肾衰竭和糖尿病患者死亡的主要病因^[7-8]。及时有效地诊断 DN,对于阻止疾病进展,改善患者预后有重要作用。本研究发现,随着 DN 程度的加重,患者糖尿病病程、BMI、FBG、FINS、HbA1c、HDL、LDL、TG 及 HOMA-IR 水平均有相应改变;此外,随着 UAER 的增加,患者外周血 SFRP1 及 SAA 水平也发生明显改变,且 DN

患者 SFRP1 及 SAA 水平与 FBG、HOMA-IR、HbA1c 水平存在正相关性,提示外周血 SFRP1 及 SAA 水平可能在 DN 的早期诊断中有一定价值。

DN 的发生发展过程缓慢,且与遗传、糖脂代谢、血流动力学、氧化应激及炎症反应等多种因素相关^[9-10]。DN 的早期确诊难度较大,但某些血清标志物能有效提示 DN 病程,在诊断 DN 中具有较高的应用价值。有学者通过动物实验发现,DN 大鼠肾组织中 SFRP1 蛋白表达量上升,肾细胞癌组织中 SFRP1 水平也上升,SFRP1 可能与肾组织纤维化进程密切相关^[11-12]。这提示 SFRP1 可能参与 DN 发生、发展。本研究发现,对照组、单纯 T2DM 组、DN1 组及 DN2 组血清 SFRP1 水平呈依次上升趋势,组间差异有统计学意义,与上述研究结论相似。

有研究发现,Wnt 信号通路参与了多种器官纤维化进程,而分泌型卷曲相关蛋白家族(SFRPs)属于分泌型糖蛋白家族,是 Wnt 通路的拮抗剂,SFRPs 蛋白与 Wnt 蛋白相结合可阻断 Wnt 配体与其他受体结合,进而参与肾纤维化病变。有研究发现,肾小管间质中 SFRP1 表达的上调能抑制 β-Catenin 上调,发挥对肾脏的保护作用,抑制肾组织纤维化,并提出 SFRP1 对 Wnt 的调控活动可能与 SFRP2 的共同作用有关,低密度脂蛋白与 Wnt 抑制因子-1 可与 SFRP

协同作用,共同调控 Wnt 通路^[13]。本研究发现,随着患者 UAER 的增加,其 SFRP1 水平呈上升趋势,相关性分析提示,DN 患者 SFRP1 水平与 FBG、HOMA-IR、HbA1c 及 TG 水平均呈正相关,提示 SFRP1 水平的上升可能加重患者糖尿病病情,进而导致 DN 的发生。绘制 ROC 曲线发现,当血清 SFRP1 水平超过 70.13 pg/L 时,诊断 DN 的 AUC 为 0.808,灵敏度及特异度分别为 69.13% 和 73.26%,提示其用于诊断早期 DN 具有一定效能。

SAA 是组织淀粉样蛋白 A 的前体物质,在机体受炎症刺激后其血清水平急速上升,该物质参与脂质代谢与运转、趋化炎症细胞等生理反应^[14]。有研究发现,SAA 在多种慢性炎症性疾病的病理过程中发挥功能,已证实其参与了动脉粥样硬化、淀粉样变性 & 血栓形成的病理过程。作为促炎性脂肪细胞因子,SAA 在 DN 的发生、发展中也扮演着重要角色^[15]。而 DN 患者肾脏组织中存在巨噬细胞浸润现象,巨噬细胞产物能进一步促进炎症,炎症反应发生的同时会联合免疫反应共同加重 DN 病情,故炎症反应在加重 DN 病情中也发挥作用。本研究发现,对照组、单纯 T2DM 组、DN1 组、DN2 组患者血清 SAA 水平差异明显,DN1、DN2 组 SAA 水平明显高于对照组及单纯 T2DM 组,且随着 DN 病程的加重,患者血清 SAA 水平不断上升。相关性分析提示,DN 患者外周血 SAA 水平与糖尿病病程、FBG、HOMA-IR 及 HbA1c 水平呈正相关。绘制的 ROC 曲线提示,当外周血 SAA 水平超过 398.46 μg/L 时,其诊断 DN 的效能较高,AUC 达到 0.733。外周血 SFRP1、SAA 水平联合检测能有效提高 DN 的诊断的效能,AUC 为 0.879,灵敏度及特异度分别为 88.43% 和 41.55%。本研究样本量过小,需加大研究样本量;另外,本研究未能对 SFRP1 及 SAA 在 DN 进程中的具体作用机制进行探讨,需要开展动物实验来进一步研究。

综上所述,DN 患者血糖代谢紊乱及胰岛素抵抗情况更为严重,且患者 SFRP1 及 SAA 水平均异常升高。相关性分析发现,SFRP1 及 SAA 水平与 FBG、HOMA-IR 及 HbA1c 等指标呈明显正相关,提示 SFRP1、SAA 水平能判断患者病情严重程度。绘制 ROC 曲线发现,两者在诊断早期 DN 中均具有一定的应用价值,可作为筛查早期 DN 的血清标志物,但本文未对比不同血糖水平、脂质代谢紊乱程度、氧化应激程度患者的 SFRP1 及 SAA 水平,且研究样本过小,为增强研究结论的准确性,应在后续研究中进一步完善。

参考文献

[1] SOLEIMANI A, TAGHIZADEH M, BAHMANI F, et

al. Metabolic response to omega-3 fatty acid supplementation in patients with diabetic nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clin Nutr, 2017,36(1):79-84.

[2] 马峰,朱文丽. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清血管黏附蛋白-1、分泌型卷曲相关蛋白 1 水平与气流受限和生活质量的相关性[J]. 中国临床保健杂志,2019,22(1):32-36.

[3] HALTMAYER E, SCHWENDENWEIN I, LICKA T. Course of serum amyloid A (SAA) plasma concentrations in horses undergoing surgery for injuries penetrating synovial structures, an observational clinical study [J]. BMC Vet Res,2017,13(1):137.

[4] 王小燕,何军华. 糖化血红蛋白用于筛查中国人群糖尿病的研究现状[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(11):1652-1654.

[5] 宁婕,吴艳平,李玉凤. 我国糖尿病肾脏疾病社区管理现状与探索[J]. 中国全科医学,2019,22(4):402-406.

[6] 刘敏,王彦. 1,5-脱水葡萄糖醇与糖尿病及其并发症[J]. 国际内分泌代谢杂志,2018,38(2):106-109.

[7] TIDKE P S, PATIL C R. Nrf2 activator Corosolic acid ameliorates alloxan induced diabetic nephropathy in mice [J]. Asian Pacif J Trop Biomed,2017,7(9):797-804.

[8] BRAMHAM K. Diabetic nephropathy and pregnancy[J]. Semin Nephrol,2017,37(4):362-369.

[9] SIDDIQI Z, KAROLI R, KAUL A, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy [J]. Ann Afr Med,2017,16(3):101-106.

[10] SALATTO C T, MILLER R A, CAMERON K O, et al. Selective activation of AMPK β1-containing isoforms improves kidney function in a rat model of diabetic nephropathy[J]. J Pharmacol Exp Ther,2017,361(2):303-311.

[11] 覃晓虹,陆大卿. 早期糖尿病肾病患者血清分泌型卷曲相关蛋白 1 表达及临床意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2019,20(5):439-440.

[12] 刘凌云,郭进玲,葛渊. 糖尿病肾病患者血清 SFRP5、Klotho 表达量与氧化应激、脂肪细胞因子分泌的相关性[J]. 海南医学院学报,2017,23(22):3070-3072.

[13] 陶静,魏娴,马依彤. Wnt/β-catenin 信号通路在 Sfrp1 抑制小鼠心肌纤维化中的作用及机制[J]. 山东医药,2019,59(23):10-13.

[14] 曹琳,宋晓文,任金来,等. 血清淀粉样蛋白 A 的研究进展[J]. 安徽医药,2019,23(2):221-224.

[15] 刘倩,杨伏猛,徐同道,等. 血清淀粉样蛋白 A 和视黄醇结合蛋白检测对 2 型糖尿病肾病早期的诊断价值[J]. 中国综合临床,2019,35(3):237-242.

(收稿日期:2020-06-16 修回日期:2020-12-12)