·论 著·

血浆生长分化因子-15水平与2型糖尿病肾病分期的相关性研究

阮园 王绍冠 王溢苏 王芳 吴天凤

[摘要] 目的 探讨血浆生长分化因子-15(GDF-15)在2型糖尿病肾病不同分期患者中的表达水平和临床意义。方法 选取2型糖尿病患者81例和同期体检健康对照组29例。根据Mogensen分期标准,2型糖尿病患者分为正常白蛋白尿组30例、微量白蛋白尿组28例、大量白蛋白尿组23例。采集各组一般临床资料和各组糖化血红蛋白(HbA1C)、血肌酐(Scr)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TCH)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)指标,检测血浆GDF-15,分析GDF-15与糖尿病肾病的相关性。 结果 大量白蛋白尿组GDF-15明显高于糖尿病微量白蛋白尿组、糖尿病正常蛋白尿组和对照组(q分别=10.60、14.41、15.84,P均<0.05)。微量白蛋白尿组GDF-15水平分别高于正常尿蛋白组和对照组(q分别=4.93、4.57,P均<0.05)。大量白蛋白尿组eGFR明显低于糖尿病微量白蛋白尿组、糖尿病正常白蛋白尿组和对照组(q分别=5.90、5.71、5.59,P均<0.05)。多元回归分析显示:GDF-15、eGFR分别与24h尿微量白蛋白(24hmAlb)具有独立相关性(1分别=2.07、-2.06,P均<0.05)。 结论 GDF-15具有早期诊断糖尿病肾病和病情程度评估的临床价值。

[关键词] 2型糖尿病; 糖尿病肾病; 生长分化因子-15

Correlation between plasma growth differentiation factor—15 and staging of type 2 diabetic nephropathy RUAN Yuan, WANG Shaoguan, WANG Yisu, et al. Department of Endocrinology, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, China [Abstract] Objective To explore the expressions of plasma growth differentiation factor—15 (GDF – 15) in the patients with different stages of type 2 diabetic nephropathy. Methods Eighty—one cases of type 2 diabetic and twenty—nine cases of healthy volunteers for controlling were selected. The patients with type 2 diabetic were divided into normal albuminuria group with 30 cases, microalbuminuria with 28 cases and macroalbuminuria group with 23 cases according to Mogensen's criteria. General data, HbA1C, serum creatine, triglyceride, cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and GDF—15 were measured and the correlation between GDF—15 and diabetic nephropathy was analyzed. Results The GDF—15 of the macroalbuminuria group was significantly higher than that of microalbuminuria group, normal albuminuria group and control group (q=10.60, 14.41, 15.84 , P<0.05). The GDF—15 of the microalbuminuria group was significantly lower than that of microalbuminuria group, normal albuminuria group was significantly lower than that of microalbuminuria group, normal albuminuria group and control group (q=5.90,5.71,5.59 ,P<0.05). Multivariate linear regression analysis showed that plasma GDF—15 level and eGFR were risk factors for mAlb level in 24 hours (t=2.07, t=2.06, t=2.005). Conclusion GDF—15 has the clinical value of early diagnosis of diabetic nephropathy and evaluation for progression of the disease.

[Key words] type 2 diabetes; diabetic nephropathy; growth differentiation factor-15

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.02.005 基金项目: 浙江省医药卫生科技计划资助项目

基金项目:浙江省医药卫生科技计划资助项目 (2014KYB008)

作者单位:310013 浙江杭州,浙江医院内分泌科(阮园、王绍冠、王溢苏、吴天凤),医学检验科(王芳)

糖尿病肾病是2型糖尿病主要的微血管并发症之一,其分期诊断的金标准是尿微量白蛋白(Micro-albumin, mAlb)。但研究发现:在mAlb检查正常的糖尿病患者中,高达45%~55%的糖尿病患者肾功能其实已经受到累及□,因此,需要新的敏感指标早

期筛查糖尿病肾病。本次研究拟在不同分期的2型糖尿病肾病和对照组中,评估血浆生长分化因子-15(growth differentiation factor-15,GDF-15)的变化,明确GDF-15与2型糖尿病肾病的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016年1月至6月浙江医院 收治的2型糖尿病住院患者81例,符合2005年美 国糖尿病学会糖尿病诊断标准。选取同期健康体 检患者29例。排除标准:①继发性糖尿病、1型糖 尿病;②继发性高血压;③合并有除糖尿病肾病以 外的其他急慢性肾病(急慢性肾小球肾炎、急慢性 肾盂肾炎、尿路感染等);④急性心脑血管事件,合 并有严重心功能不全、冠心病;⑤急性期感染;⑥严 重肝脏、肺部疾病;⑦恶性肿瘤、自身免疫性疾病。临床试验过程已通过院内伦理委员会审核通过,采集血样过程中告知患者相关临床试验内容将签署知情同意书。根据 Morgensen 分期标准分为四组:正常白蛋白尿组(24 h mAlb <30 mg)30 例;微量白蛋白组(24 h mAlb >30 mg)28 例;大量白蛋白尿组(24 h mAlb >300 mg)28 例;大量白蛋白尿组(24 h mAlb >300 mg)23 例。四组的一般资料比较见表 1,包括性别构成比、体重指数(body mass index,BMI)、甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TCH)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)见表 1。四组间一般资料比较,差异均无统计学意义(P均>0.05)。

表1 各组间一般资料的比较

组别	n	性别(男/女)	BMI/kg/m ²	TG/mmol/L	TCH/mmol/L	LDL-C/mmol/L
正常白蛋白尿组	30	23/7	24.48 ± 3.06	1.85 ± 1.55	4.29 ± 1.22	2.67 ± 0.92
微量白蛋白尿组	28	22/6	26.01 ± 5.31	1.49 ± 0.89	3.86 ± 1.04	2.47 ± 0.75
大量白蛋白尿组	23	18/5	24.54 ± 3.60	1.62 ± 0.97	4.61 ± 1.14	2.97 ± 0.84
对照组	29	20/9	23.75 ± 3.39	1.91 ± 1.31	4.31 ± 0.87	2.67 ± 0.80

1.2 方法 收集各组临床指标包括:年龄、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒 张 压 (diastole blood pressure, DBP)。抽取空腹静脉血,测定糖化血红蛋白(hemoglobin A1C, HbA1C)、血肌酐(serum creatinine, Scr),测定24 h尿微量白蛋白(micro albumin, mAlb),据Cockcroft-Gault公式计算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。另采集空腹静脉血,统一测定GDF-15浓度。血浆GDF-15的测定采用双抗体夹心酶联免疫法,试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。根

据所测标本的光密度值,计算各标本对应的血浆 GDF-15水平。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件包进行数据统计分析。正态分布计量资料以均数±标准差(\bar{x} ±s)表示;多组计量样本之间比较采用方差分析,两两差异比较采用 SNK 检验;多组计数样本之间比较采用 χ^2 检验;24 h mAlb 相关因素采用多元线性回归分析。设P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般临床资料和GDF-15的比较见表2

表2 各组间临床资料和GDF-15的比较

组别	年龄/岁	SBP/mmHg	HbA1C/%	Scr/umol/L	eGFR/ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²	GDF-15/pg/ml
正常白蛋白尿组	56.88 ± 14.17	127.00 ± 13.96	8.15 ± 2.03*	65.18 ± 14.92	109.48 ± 25.33	473.34 ± 312.71
微量白蛋白尿组	55.63 ± 10.60	132.23 ± 15.17	$7.56 \pm 1.29*$	59.98 ± 13.15	111.23 ± 37.82	706.69 ± 245.96**
大量白蛋白尿组	66.25 ± 10.01*	147.09 ± 15.13**	$9.79 \pm 2.92^{*^{\# \triangle}}$	99.40 ± 44.40**	$73.29 \pm 33.21^{*^{\# \triangle}}$	1396.84 ± 419.82* [#]
对照组	49.52 ± 12.12	129.21 ± 12.40	5.47 ± 0.42	59.50 ± 19.65	109.34 ± 30.15	488.70 ± 186.93

注:*:与对照组比较,P < 0.05;*:与正常白蛋白尿组比较,P < 0.05; $^{\triangle}$:微量白蛋白尿组比较,P < 0.05。

由表2可见,大量白蛋白尿组GDF-15均分别高于糖尿病微量白蛋白尿组、糖尿病正常蛋白尿组和对照组(q分别=10.60、14.41、15.84,P均<0.05)。糖尿病微量白蛋白尿组GDF-15水平分别高于正常尿蛋白组和对照组(q分别=4.93、4.57,P均<0.05)。

大量白蛋白尿组 Ser 均分别高于糖尿病微量白蛋白尿组、糖尿病正常白蛋白尿组和对照组 (q分别=7.50、6.61、7.31, P均<0.05)。大量白蛋白尿组 eG-FR均分别低于糖尿病微量白蛋白尿组、糖尿病正常白蛋白尿组和对照组 (q分别=5.90、5.71、5.59, P均

<0.05)。微量白蛋白尿组Scr与糖尿病正常白蛋白尿组、对照组之间比较,差异无统计学意义(q分别=1.73、0.16,P均>0.05)。微量白蛋白尿组 eGFR与糖尿病正常白蛋白尿组、对照组之间比较,差异无统计学意义(q分别=0.30、0.32,P均>0.05)。

2型糖尿病大量白蛋白尿组年龄高于健康对照组 (q=6.84, P<0.05);大量白蛋白尿组 SBP 均分别高于正常白蛋白尿组和对照组 (q分别=7.44、6.57,P均 <0.05);正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组 HbA1C均分别高于对照组 (q分别=10.25、7.86,P均 <0.05);大量白蛋白尿组 HbA1C均高于微量白蛋白尿组、正常白蛋白尿组和对照组 (q分别=11.01、4.21、6.38,P均<0.05)。

2.2 多元回归分析 以 24 h mAlb 为因变量,纳入 GDF-15 和 BMI、SBP、Tch、HbA1C、eGFR 作为自变量,进行多元线性回归(因 eGFR 计算与年龄、肌酐相关,予校正年龄和肌酐因素)见表3。

表3 24 h mAlb影响因素的多元线性回归分析

影响因素	β	t	P
常数项	-786.11	-0.89	>0.05
BMI	25.80	1.19	>0.05
SBP	7.57	1.34	>0.05
Tch	68.33	0.48	>0.05
HbA1C	-20.97	-0.62	>0.05
eGFR	-5.41	-2.06	< 0.05
GDF-15	0.50	2.07	< 0.05

由表3可见,eGFR和GDF-15进入回归方程,结果显示GDF-15和eGFR分别与24 h mAlb具有独立相关性(t分别=2.07、-2.06,P均<0.05)。

3 讨论

糖尿病肾病的发病机制错综复杂,其中转化生长因子与糖尿病肾小球硬化、肾间质纤维化密切相关²³。GDF-15是转化生长因子超家族的成员之一,广泛分布于体内各种细胞、组织、器官内。GDF-15在人体内具体作用机制尚不十分明确。学者推测在生物学应激或缺氧、炎症因子作用下,GDF-15释放增多,通过作用于抗凋亡p53蛋白¹³,抑制巨噬细胞活化,减少白细胞浸润,短暂激活9PI3K-Akt途径,遏制高血糖损伤细胞内皮,最终抑制肿瘤坏死因子α和IL-6的合成,改善血管壁、心肌细胞和内皮细胞功能。因此,GDF-15在抗炎反应、细胞分化等过程中具有重要作用¹⁴,从而阻止2型糖尿病肾小

球动脉硬化进程。

动物实验已初步证实 GDF-15 水平与肾脏近曲 小管损伤有关:肾小球滤过率轻度降低的糖尿病大 鼠的尿液中GDF-15水平已出现升高^[5]。反之,糖尿 病大鼠进行GDF-15基因靶点敲除后即出现肾功能 损伤⁶。在2型糖尿病人群的前瞻性研究中:GDF-15 水平对远期糖耐量异常的发生具有预测价值^[7]。Hellemons等图研究发现:GDF-15水平与尿蛋白增长幅 度呈正相关关系,且与另一项反映肾小球功能的敏 感指标——胱抑素C亦呈正相关关系[9]。本次研究结 果显示:大量白蛋白尿组 GDF-15 均分别高于糖尿病 微量白蛋白尿组、糖尿病正常白蛋白尿组和对照组 (P均<0.05),糖尿病微量白蛋白尿组GDF-15水平 分别高于正常白蛋白尿组和对照组(P均<0.05)。 可见伴随着2型糖尿病白蛋白尿的增多,进展至微 量白蛋白尿期、大量白蛋白尿期,肾功能逐步下降, GDF-15逐步升高。本次研究证实伴随着2型糖尿 病肾病进展至大量蛋白尿期,血压(特别是收缩 压)、血糖、年龄均明显升高,而排除了这些常见的 糖尿病肾病危险因素干扰后,本次研究进一步研究 结果显示: GDF-15 与 24 h mAlb 呈正相关关系, 与 eGFR呈负相关关系。GDF-15和eGFR分别与24 h mAlb具有独立相关性(P均<0.05)。可见,GDF-15 与2型糖尿病肾病相关性明确,且在大量白蛋白尿 组该变化趋势尤为显著,本次研究结果与国内李慧 等[10]研究结论一致。同时,本次研究也显示,在微量 白蛋白期,其eGFR较对照组、正常白蛋白尿组尚无 明显差异,但GDF-15值已经出现升高,且差异具有 统计学意义(P<0.05)。该研究结果与Hong等 \square 研 究结论一致:在2型糖尿病早期非显性肾损伤阶段, GDF-15水平已经逐步升高。因此,虽然目前对2型 糖尿病肾病病情监测仍有赖于24 h mAlb和eGFR, 但GDF-15有望成为新的早期糖尿病肾病和病情进 展标志物,对糖尿病肾病早期发现、早期干预、改善 预后具有重要的临床意义。

综上所述,血浆GDF-15水平随着2型糖尿病蛋白尿增多而逐步升高,与24 h mAlb、eGFR均有相关关系。但本次研究尚有诸多不足之处,如总体样本量不足,且未能分析不同糖尿病肾病分期中GDF-15与炎症及抗氧化应激等因子之间的关系。因此,需要进一步扩大样本量,明确血浆GDF-15与2型糖尿病早期肾损伤的相关性,评估GDF-15和mAlb作为糖尿病肾病预测因子的效能差异,并探寻可能的

 $-\Phi$

作用机制,为GDF-15成为新的糖尿病肾病早期血浆标志物提供理论依据。

参考文献

- 1 Bash LD, Selvin E, Steffes M, et al. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. Arch Intern Med, 2008, 168(22): 2440-2447.
- Navarro-Gonzúlez JF, Mora-Fernández C, De Fuentes MM, et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7(6): 327-340.
- 3 Tan M, Wang Y, Guan K, et al. PTGF-β, a type -β transforming growth factor (TGF-β) superfamily member, is a p53 target gene that inhibits tumor cell growth via TGF -β signaling pathway [J].Proc Nat Acad Sci U S A,2000,97(1): 109-114.
- 4 Berezin AE. Diabetes mellitus related biomarker: The predictive role of growth-differentiation factor-15 [J].Diabetes Metab Syndr, 2016, 10(1):S154-S157.
- 5 Simonson MS, Tiktin M, Debanne SM, et al. The renal transcriptome of db/db mice identifies putative urinary biomarker proteins in patients with type 2 diabetes: a pilot study[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 302 (7):820-829.

- 6 Mazagova M, Buikema H, van Buiten A, et al. Genetic deletion of growth differentiation factor 15 augments renal damage in both type 1 and type 2 models of diabetes [J].Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 305 (9): F1249-F1264.
- 7 Kempf T, Guba-Quint A, Torgerson J, et al. Growth differentiation factor 15 predicts future insulin resistance and impaired glucose control in obese nondiabetic individuals: results from the XENDOS trial [J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167(5):671-678.
- 8 Hellemons ME, Mazagova M, Gansevoort RT, et al. Growth-differentiation factor 15 predicts worsening of albuminuria in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2012, 35(11):2340-2346.
- 9 沈晓明,李淳,许世佳.血清胱抑素C及血管内皮生长因子在糖尿病肾病中的早期诊断价值[J].全科医学临床与教育,2015,13(5):507-510.
- 10 李慧,高方,薛耀明,等.2型糖尿病肾病患者生长分化因子-15的表达及临床意义[J].南方医科大学学报,2014,34(3):387-390,395.
- 11 Hong JH, Choi YK, Min BK, et al. Relationship between hepcidin and GDF15 in anemic patients with type 2 diabetes without overt renal impairment [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 109(1): 64-70.

(收稿日期 2017-10-28) (本文编辑 蔡华波)

(上接第133页)

雷的剂量或改用其它抗血小板药物。本次研究也存在局限性,如单中心研究、样本量偏小、年龄偏大,有待今后进行大样本、多中心和前瞻性随访研究。

参考文献

- 1 王晓焕,傅薇,张云坤,等.CYP2C19基因多态性与云南汉族人群冠心病的相关性研究[J].中华全科医学,2017,15 (5):763-766.
- 2 张立国,喻卓.CYP2C19基因多态性与云南汉族人群冠心病的相关性研究[J].中西医结合心脑血管血管病杂志,2016,14(14):1597-1600.
- 3 Akasaka T, Sueta D, Arima Y, et al. Association of CYP2C19 variants and epoxyeicosatrienoic acids in patients with microvascular angina[J].Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 11(6):H1409-H1415.
- 4 刘浙波,夏豪,杨洋,等.氯吡格雷药物代谢相关基因 CYP2C19多态性对冠心病 PCI 术后患者 MACE 的影响[J]. 中国心血管病研究,2016,14(6):553-556.

- 5 Zordoky BN, EI- Kadi AO. Effect of cytochrome P450 polymorphism on arachidonic acid metabolism and their impact on cardiovascular disease[J].Pharmacol Ther, 2010,125(3):446-463.
- 6 吴小燕,郭建军,付茹莹,等.CYP2C19基因检测对老年心脑血管患者抗血小板治疗的意义[J].中华老年医学杂志,2017,36(1):37-40.
- 7 Hokimoto S, Tabata N, Akasaka T, et al. Gender differences in impact of CYP2C19 polymorphism on development of coronary artery disease[J].J Cardiovasc Pharmacol, 2015,65(2):148-152.
- 8 Ellinsworth DC, Sandow SL, Shukla N, et al. Endothelium-derived hyperpolarization and coronary vasodilation: diverse and integrated roles of epoxyeicosatrenoic acids, hydrogen peroxide, and gap junctions[J]. Microcirculation, 2016,23(1):15-32.

(收稿日期 2017-09-01) (本文编辑 蔡华波)