

尿结缔组织生长因子在糖尿病肾病 早期肾损伤中的诊断价值

黄银娥¹

[摘要] 目的:分析糖尿病肾病尿结缔组织生长因子(CTGF)水平,探讨其在糖尿病肾病早期肾损伤中诊断的应用价值。方法:选取我院 41 例 2 型糖尿病肾病早期患者作为研究对象,同时选取年龄和性别比例匹配的 40 例健康体检者作为对照组;采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定尿 CTGF 水平,采用 ROC 曲线分析法对尿 CTGF 诊断糖尿病肾病早期肾损伤的应用价值进行评价。结果:与对照组相比较,糖尿病肾病早期患者 CTGF 明显升高($P < 0.05$);Pearson 分析显示:尿 CTGF 水平与微量白蛋白呈显著正相关($r = 0.77, P < 0.01$);与血肌酐呈负相关($r = -0.44, P < 0.01$);ROC 曲线显示:采用尿 CTGF 水平诊断糖尿病肾病早期肾损伤时的 AUC 面积为 0.80,灵敏度为 78.4%,特异性为 80.5%。结论:尿 CTGF 水平的升高与糖尿病肾病早期肾损伤的发生密切相关,尿 CTGF 在糖尿病肾病早期肾损伤的诊断中有较好的临床应用价值。

[关键词] 结缔组织生长因子;糖尿病肾病;ROC 曲线;诊断价值

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2013)06-0372-03

Diagnostic value of urine connective tissue growth factor in diagnosis of early renal injury of diabetic nephropathy

HUANG Yin'e

(Department of Clinical Laboratory, Tianmen People Hospital, Tianmen, 431700, China)

Corresponding author: HUANG Yin'e, E-mail: tmyyhlr@163.com

Abstract Objective: To evaluate the clinical value of connective tissue growth factor (CTGF) in the diagnosis of early renal injury in diabetic nephropathy. **Method:** A total of 41 patients with type II diabetes were enrolled in our study. Another 40 age and sex matched healthy individuals were selected as controls. The urine CTGF levels were measured by double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. The MedCalc software was used to draw the ROC curve to evaluate the value of urine CTGF in diagnosis of diabetic nephropathy renal injury. **Result:** Compared with healthy individuals, CTGF level in patients with early diabetic nephropathy significantly increased ($P < 0.05$). Pearson's analysis showed that urinary CTGF levels significantly correlated with the UAER ($r = 0.77, P < 0.01$); and with Scr ($r = -0.44, P < 0.01$). The ROC curve showed that urine CTGF was a useful marker in diagnosis of early renal injury in diabetic nephropathy with AUC area of 0.80, sensitivity of 78.4% and specificity of 80.5%. **Conclusion:** Urine CTGF levels are closely related to the occurrence of early renal damage of diabetic nephropathy. Urine CTGF detection might be beneficial for the diagnosis of early renal injury in diabetic nephropathy patients.

Key words connective tissue growth factor; diabetic nephropathy; ROC curve; diagnostic value

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病发展过程中的重要病理变化,它的产生是一个多因素参与的复杂过程。相关研究资料显示, DN

发病机制呈现多因素性,其中包括肾血流动力学异常、高血糖症、高血压、遗传因素等。由于 DN 发病机制的多因素性,且初期症状不明显,很难引起患者自身的重视而错过早期诊断,导致肾损伤严重,加重患者和社会的负担。因此, DN 的早期诊断具

¹ 天门市第一人民医院检验科(湖北天门, 431700)
通信作者:黄银娥, E-mail: tmyyhlr@163.com

须高度重视临床输血规范化治疗,树立起循证输血医学的理念。

参考文献

[1] 吕运来, 负中桥, 兰炯采, 等. 红细胞无效输注回顾性初探[J]. 中国输血杂志, 2007, 20(3): 220-221.

[2] 吴新忠, 王美兰, 李冉. 红细胞和血小板临床输注有效性分析[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(5): 783-785.

[3] DZIK W H, CORWIN H, GOODNOUGH L T, et al. Patient safety and blood transfusion: new solutions

[J]. Transfusion Medicine Reviews, 2003, 17: 169-170.

[4] 夏荣, 兰炯采. 重视红细胞输注无效, 提高临床输血效果[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(1): 5-5.

[5] 朱鑫方, 攸璞, 于兵, 等. 保存全血中泛素对人外周血单个核细胞分泌细胞因子的影响[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(6): 421-422.

(收稿日期: 2012-08-30)

有非常重要的意义。近年来,国内外相关学者在研究中发现,在DN早期患者尿中检测到的结缔组织生长因子(CTGF)及其受体水平存在上调和活性增强的趋势,有学者认为这可能是其致病机制之一^[1-3]。本文以此为根据,对DN患者进行诊断方面的研究,详细报告如下。

1 资料与方法

1.1 对象与分组

根据1999 WHO的糖尿病诊断标准,选择我院2010—2011年收治的2型糖尿病患者进行样本筛选,其中排除其他肾脏疾病、慢性肝炎、恶性肿瘤的患者。根据微量白蛋白(UAER)的检测结果,将尿检查结果显示UAER排泄在30~300 mg/d的作为2型糖尿病患者DN早期诊断标准。符合标准的患者共41例,其中男23例,女18例;年龄42~65岁。根据患者的UAER检测值进行分组:UAER<30 mg/d的患者为正常白蛋白尿(N-UAlb)组;300 mg/d≤UAER≤30 mg/d的患者为微量白蛋白尿(M-UAlb)组;UAER>300 mg/d的患者为大量白蛋白尿(L-UAlb)组;其中N-UAlb患者19例,M-UAlb患者12例,L-UAlb患者10例。选择同年我院进行健康体检结果显示身体健康者40例为对照组,其中男20例,女20例;年龄35~60岁。

1.2 检测方法

所有指标的检测均在本院检验科内进行,以减少人为误差,所有样本由2名工作经验丰富的临床检验医师共同完成。

尿标本的收集及CTGF的测定:收集各组患者连续72 h的尿液,将尿液混匀,取10 ml,以2 000 r/min离心10 min,取上清液2 ml于-80℃冰箱中保存,以备实验室统一进行检测。

采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定尿CTGF的浓度。应用美国Beckman Coulter IMMAGE的全自动免疫分析仪检测,操作严格按照试剂盒说明进行,取3次结果的平均值。由于标本经盐酸和氢氧化钠预处理,为了减少尿液稀释或浓缩对结果的影响,尿CTGF指标以其与尿肌酐(Cr)的比值(CTGF/Cr)表示。

其他临床指标的检测:对所有研究对象进行UAER、血肌酐(SCr)、尿β₂-微球蛋白(β₂-MG)指标进行实验室检测。检测仪器为日本日立(7600)全自动生化分析仪测,罗氏诊断试剂盒。

1.3 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件进行统计学处理。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用 t 检验,相关性分析采用Pearson correlation coefficient分析。采用MedCalc软件绘制ROC曲线,对尿CTGF诊断糖尿病肾病早期肾损伤的准确性进行评

价。

2 结果

2.1 实验室生化指标的测定结果

T 检验分析结果显示,与对照组比较,N-UAlb、M-UAlb、L-UAlb三组的CTGF/Cr、UAER差异有统计学意义($P < 0.05$)。与M-UAlb组和L-UAlb组比较,N-UAlb组尿CTGF水平明显低于其他2组,差异有统计意义($P < 0.05$)。详见表1。

表1 各组尿CTGF和临床生化指标结果 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CTGF/Cr (ng · mg ⁻¹)	UAER/ (μg · min ⁻¹)	SCr/ (μmol · L ⁻¹)
对照组	40	5.29 ±2.23	13.45 ±6.78	69.41 ±13.89
糖尿病组	41	60.11 ±45.12 ²⁾	828.55 ±484.56 ²⁾	72.51 ±15.34
N-UAlb组	19	18.19 ±8.67 ¹⁾	19.76 ±8.97 ¹⁾	72.59 ±15.43
M-UAlb组	12	57.47 ±14.67 ²⁾⁴⁾	146.96 ±97.45 ²⁾⁴⁾	66.55 ±19.45
L-UAlb组	10	131.14 ±45.67 ²⁾⁴⁾	3000.12 ±687.12 ²⁾⁴⁾	79.92 ±21.11 ¹⁾³⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与N-UAlb组比较,³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 Pearson相关性分析结果

Pearson相关性分析结果显示:糖尿病组尿CTGF水平与UAER呈显著正相关($r = 0.77, P < 0.01$);与Scr呈负相关($r = -0.36, P < 0.01$)。

2.3 ROC曲线分析结果

以CTGF为检测变量,以是否肾损伤为状态变量,定义状态变量值为1,建立ROC曲线。CTGF检测DN的ROC曲线AUC面积为0.80,灵敏度为78.4%,特异性为80.5%,详见图1。

3 讨论

糖尿病肾损害在临床上分为5期,I期患者以肾小球率过滤(GFR)增高和肾体积增大为特征,尿白蛋白(UAE)检测正常,该期的病变可通过调节血糖恢复正常。II期时患者UAE排除率正常,运动后增高,休息后可回复;肾小球毛细血管基底膜增厚、系膜基质增加。此时患者还不能称之为DN,当检测结果显示GFR>150 ml/min和UAE>30 μg/min的患者以后更易发展为临床DN。III期:又叫早期DN。UAE排出率为20~200 μg/min,患者的血压轻度升高,开始出现肾小球的荒废,此时应用生化指标相对容易诊断。IV期:临床DN或显性DN。这一期水肿和高血压等症状明显,较容易引起患者的关注。V期:即终末期肾功能衰竭。除急性DN患者外,DN在1型糖尿病患者中每5年

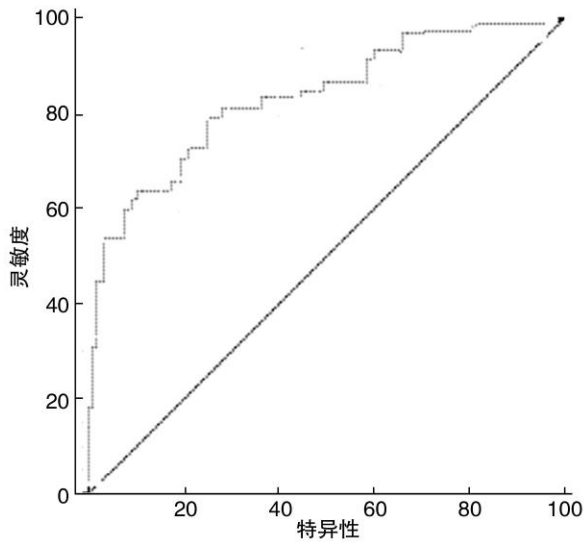


图 1 尿 CTGF 检测 DN 的 ROC 曲线

进展 1 期, 2 型糖尿病患者 3~4 年进展 1 期。UAER 作为 DN 诊断标准容易漏诊 I、II 期的患者, 而 CTGF 在糖尿病肾病 II 期肾出现器质性损伤——肾小球毛细血管基底膜增厚时就伴有一定的增高, 此时若能检测出并予以正确的治疗和预防, 将有利于减少和降低糖尿病肾损伤患者的发病率和肾损伤发展进度, 减少患者的痛苦。

近年来, 临床和基础实验研究结果均证明 CTGF 和 DN 的病理改变有着相对密切相关。国外文献报道^[4], 健康人的肾小球 CTGF 检测结果显示为阴性, 而糖尿病患者的检测结果却相反; 同时蛋白尿检测阳性和确诊为 DN 的患者 CTGF 检测结果均明显增高。国内临床也有相应的报道, 陈薇等^[5]、肖厚勤等^[6]、程岚等^[7]等分别在临床研究发现这一规律。有学者用肥胖型糖尿病 db/db 模型小鼠展开研究, 结果发现模型小鼠的肾皮质和肾小球处得 CTGF mRNA 含量明显高于正常对照组小鼠^[8]; 在链尿佐菌素 (STZ) 诱导的大鼠糖尿病模型研究也得到形同的规律^[9]。大量的实验室和临床研究表明 CTGF 在病理状态下的过度表达可能是导致 DN 的重要原因之一。

本次研究结果显示, CTGF 在 DN 临床 I 期检测中就明显高于健康者, 且随着患者病情的加重,

CTGF 水平明显升高, 与 UAER 呈显著正相关。ROC 曲线分析结果显示, 采用尿 CTGF 水平诊断 DN 早期肾损伤时的 AUC 面积为 0.80; 诊断灵敏度为 78.4%, 特异性为 80.5%。这些结果提示, 尿 CTGF 在 DN 的早期评估中是一个非常有价值的指标, 同时配合超声、影像等检测, 可以有效提高 DN 早期诊断的准确率。我们认为 CTGF 检测可以做为预测早期 DN 的标记物在临床上广泛推广。

参考文献

[1] ANDERSEN S, VAN NIEUWENHOVEN F A, TARNOW L, et al. Reduction of urinary connective tissue growth factor by Losartan in type 1 patients with diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2005, 67: 2325-2329.

[2] ITO Y, ATEN J, BENDE R J, et al. Expression of connective tissue growth factor in human renal fibrosis [J]. *Kidney Int*, 1998, 53: 853-861.

[3] 王俏, 杜勤. 结缔组织生长因子在糖尿病肾病中的作用研究进展[J]. *国外医学·老年医学分册*, 2007, 28(2): 58-59.

[4] GILBERT R E, AKDENIZ A, WEITZ S, et al. Urinary connective tissue growth factor excretion in patients with type 1 diabetes and nephropathy [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26: 2632-2636.

[5] 陈薇, 叶山东, 范爱红, 等. 糖尿病肾病患者尿中结缔组织生长因子的检测及意义[J]. *临床输血与检验*, 2006, 8(4): 265-267.

[6] 肖厚勤, 丁国华, 张建鄂, 等. 糖尿病患者结缔组织生长因子在肾组织中的表达及尿中检测的意义[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(5): 452-453.

[7] 程岚, 王秋月. 结缔组织生长因子在糖尿病肾病诊断中的意义[J]. *中国医科大学学报*, 2008, 37(4): 526-526.

[8] RISER B L, CORTES P. Connective tissue growth factor and its regulation: a new element in diabetic glomerulosclerosis[J]. *Ren Fail*, 2001, 23: 459-470.

[9] WANG S, DENICHILO M, BRUBAKER C, et al. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2001, 60: 96-105.

(收稿日期: 2012-12-04)