

• 研究报告 •

血清肿瘤坏死因子-α 水平与糖尿病肾病的关系

张敏英 张勉之 张大宁 李树茂 刘树松 程项阳

【关键词】 肿瘤坏死因子-α; 糖尿病肾病

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)的严重血管并发症之一,也是 DM 致死、致残的主要原因^[1,2]。国内外研究表明, DN 的影响因素众多,其发生机制涉及糖、脂代谢紊乱,以及高血压、血液性状改变、细胞因子、遗传因素和环境因素等多方面。近年来研究结果显示,细胞因子和 DN 关系日益明确,肿瘤坏死因子-α(TNF-α)被认为是 DM 状态下多种生理、生化改变导致 DN 最后的共同中介物质,对 DN 等 DM 微血管病变具有多样性效应。笔者以不同临床期的 DN 患者作为病例组,以单纯 2 型 DM 患者作为对照组,探讨 TNF-α 对 DN 发生及临床进展的影响,以期指导临床及早期防治 DN。

1 对象与方法

1.1 研究对象:240 例患者均为本院 2003 年 1 月—2005 年 12 月收治的住院患者,其中单纯 2 型 DM 120 例, DN 120 例。DM 的诊断按照 1997 年美国糖尿病协会(ADA)的标准^[3]。24 h 尿蛋白排泄率(UAER)≥20 mg 的 DM 患者诊断为 DN。

1.1.1 病例选择:2 型 DM 患者住院期间连续 2 次以上 24 h UAER≥20 mg 者作为 DN 病例入选,排除其他原因引起的肾脏损害、泌尿系统感染及血尿患者。120 例中男 63 例,女 57 例;平均年龄

(58.02±9.52)岁。早期 DN(UAER 20~200 μg/min)60 例,其中男 28 例,女 32 例;临床 DN(UAER>200 μg/min)60 例,男 35 例,女 25 例。

1.1.2 对照选择:无 DN 史,且住院期间连续 2 次 24 h UAER<20 mg 的 DM 患者,并排除其他内分泌疾病和其他原因引起的肾脏损害、泌尿系统感染及血尿患者。120 例患者中男 64 例,女 56 例;平均年龄(57.83±9.09)岁。

1.1.3 两组可比性:统计学检验结果,两组性别($\chi^2=0.0167, P=0.8970$)、年龄($U=0.1581, P=0.8745$)差异无显著性,两组间有可比性。

1.2 方法:入院后次日清晨抽取空腹静脉血 3 ml,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,3 500 r/min(离心半径 15 cm)离心 15 min 后分离血清,-20℃保存,待测 TNF-α。同时抽血测血脂、肾功能、空腹血糖、餐后 2 h 血糖,并测量血压和体重。抽血前 1 周、2 d 和当日进行 24 h 尿蛋白定量检测。TNF-α 检测采用酶联免疫吸附法(ELISA 法),试剂盒购自深圳晶美生物制品有限公司,试验操作和结果判定严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理:采用 SPSS 12.0 进行资料的录入和分析。数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 U 检验,并进行 Pearson 相关分析和多因素非条件 Logistic 回归分析, $P<0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床特征分布的比较(表 1):比较 DN 组和 DM 组的各项临床检测指标发现,DM 病程、TNF-α、载脂蛋白 B(ApoB)、肌酐(SCr)、尿酸(UA)、脉压差水平与 DM 组比较,差异均有显著性。而血糖、甘油三酯(TG)、胆固醇(CH)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A(ApoA)和体质指数,差异均无显著性。与早期 DM 组比较,临床 DN 组 TNF-α、SCr 和 UA 水平均较高,差异有显著性(P 均<0.01)。

2.2 UAER 影响因素的相关和回归分析:以 UAER 作为因变量,以临床特征的各种指标作为自变量,进行 Pearson 相关分析。结果表明:UAER 和 DM 的病程($r=0.401, P<0.05$)、TNF-α($r=0.639, P<0.01$)、SCr($r=0.798, P<0.01$)、UA($r=0.821, P<0.01$)呈正相关;与脉压差($r=-0.526, P<0.01$)呈负相关。多元线性回归分析发现:进入多元线性回归方程的变量包括 TNF-α($\beta=0.18, P<0.01$)、SCr($\beta=0.52, P<0.01$)和 UA($\beta=0.49, P<0.01$)。

3 讨论

DN 是在糖代谢异常情况下出现的以微血管损害为主的肾小球病变,其基

表 1 DN 组和 DM 组临床特征比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	DM 病程(年)	TNF-α(μg/L)	空腹血糖(mmol/L)	餐后 2 h 血糖(mmol/L)	脉压差(mm Hg)	SCr(μmol/L)	UA(μmol/L)
DM 组	120	3.42±3.23	1.21±0.52	10.26±4.23	15.21±4.68	50.21±14.26	83.22±16.18	269.27±70.81
早期 DN 组	60	5.79±4.51*	1.53±0.38*	11.13±5.01	15.74±5.12	45.74±13.02*	107.28±20.01*	301.21±75.36*
临床 DN 组	60	6.02±4.38*	2.12±0.87**△	10.38±4.02	15.92±4.35	43.82±12.21*	116.32±18.72**△	335.42±72.21**△
组别	例数(例)	TG(mmol/L)	CH(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	ApoA(mmol/L)	ApoB(mmol/L)	体质指数(kg/m ²)
DM 组	120	1.93±1.57	4.53±1.26	2.61±0.87	1.15±0.37	2.03±1.02	1.87±1.02	22.73±3.21
早期 DN 组	60	2.32±1.86	4.76±1.30	2.82±0.97	1.11±0.42	1.82±1.03	1.06±0.72*	23.04±4.06
临床 DN 组	60	2.41±1.06	4.67±1.21	2.76±0.86	1.08±0.26	1.84±1.12	1.27±0.65*	22.87±4.23

注:与 DM 组比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$;与早期 DN 组比较:△ $P<0.05$;1 mm Hg=0.133 kPa

作者单位:300070 天津医科大学公共卫生学院(张敏英);300050 天津市公安医院(张勉之,程项阳);300120 天津市中医药研究院(张大宁,李树茂,刘树松)

作者简介:张敏英(1971-),女(汉族),河北人,博士研究生,讲师。

本病理改变是系膜细胞增生及细胞外基质(ECM)成分产生增加。虽然 DN 的发病机制复杂,但长期高血糖状态引起的代谢紊乱则是其最根本的原因。

本研究显示,DM 组血清 TNF- α 水平与早期 DN 组和临床 DN 组比较差异均有显著性,且 TNF- α 水平和 UAER 呈正相关,提示 TNF- α 在 DN 的发生、发展中起重要作用,这与国内外的某些研究结果相同^[4,5]。TNF- α 被认为是一种潜在的致纤维化因子,作为炎症介质在炎症急性期和硬化过程中起重要作用^[6]。已有实验证明,在用链脲佐菌素复制的大鼠 DM 模型中,肾损伤时血清 TNF- α 含量显著升高^[7]。TNF- α 参与 DN 发病的可能机制如下:①TNF- α 可刺激系膜细胞产生氧自由基,从而使过氧化脂质代谢产物增多,造成细胞内膜损伤;②TNF- α 促进系膜细胞产生前列腺素等,增加 ECM 的分泌,从而改变系膜细胞的形态和结构;③TNF- α 提高系膜细胞单核细胞趋化蛋白的分泌,诱导聚集;④TNF- α 刺激瘦素的分泌,从而刺激肾小球内皮细胞增殖以及

增强内皮细胞生长因子- β 的表达。

多因素 Logistic 回归分析发现,UA 和 SCr 水平与 DN 之间有关联,DN 组的 UA 和 SCr 水平显著高于 DM 组。有研究显示,由正常白蛋白尿组到各期 DN 组(微量蛋白尿组、临床蛋白尿组和终末期肾病组),SCr 水平逐渐升高,UAER 和 SCr 水平呈正相关^[8]。DN 患者出现临床蛋白尿后很难逆转,所以控制 DN 的有效方法是早发现、早治疗。以往研究治疗 DN 的药物主要集中在抗高血压药物,特别是血管紧张素转换酶抑制剂类。而本研究提示,拮抗 TNF- α 活性也可能成为 DN 防治的方向之一。

总之,TNF- α 在 DN 发生、发展中起重要作用,研究 TNF- α 与 DN 的关系有重要临床意义。

参考文献:

- 1 Joss N, Paterson K R, Deighan C J, et al. Diabetic nephropathy: how effective is treatment in clinical practice[J]? Q J M, 2002, 95: 41-49.
- 2 中华医学会糖尿病学分会糖尿病慢性并发症调查组. 全国住院糖尿病慢性并发症及其相关危险因素 10 年回顾性调查分析

[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 4: 232-237.

- 3 American Diabetic Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus (committee report) [J]. Diabetes Care, 1998, 21 (Suppl): 5-19.
- 4 周燕. 血清肿瘤坏死因子- α 与糖尿病肾病的相关性[J]. 医学理论与实践, 2005, 11: 1263-1265.
- 5 秦文敬. 糖尿病肾病患者与相关细胞因子水平的变化[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18: 190-191.
- 6 Zhang Y, Lee T C, Guillemin B, et al. Enhanced IL-1 beta and tumor necrosis factor- α release and messenger RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure [J]. J Immunol, 1993, 150: 4188-4196.
- 7 孙卫, 李丽, 郑学芝. TNF 在实验性糖尿病大鼠肾损伤中的变化[J]. 牡丹江医学院学报, 2001, 1: 4-5.
- 8 孙海燕, 杨明功, 刘树琴, 等. 2 型糖尿病及糖尿病肾病危险因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10: 22-27.

(收稿日期: 2006-04-07)

(本文编辑: 李银平)

• 启事 •

关于举办国家级继续医学教育第 6 期《机械通气技术临床应用与进展》和 第 2 期《危重病急救医学进展》学习班招生通知

经国家卫生部医学继续教育委员会审定,上海交通大学医学院附属新华医院成人 ICU 将于 2006 年 10 月 15—22 日举办第 6 期《机械通气技术临床应用与进展》学习班(项目编号 2006-03-02-023), 2006 年 10 月 22—29 日举办第 2 期《危重病急救医学进展》学习班(项目编号 2006-10-00-046)。学习班将聘请国内知名教授授课,以宋志芳教授主编的《现代呼吸机治疗学——机械通气与危重病》和《危重病急救与重症监护》为教材,学员将获得国家级继续医学教育 I 类学分 12 分。

学费与资料费:机械通气学习班 800 元,危重病学习班 700 元,食宿费自理(600 元);报名地点:上海交通大学医学院附属新华医院;招生对象:从事急诊、急救、危重病、ICU、呼吸、麻醉等专业人员;招生名额:30~50 名;联系人:叶云洁,殷娜,宋志芳,张萍;联系电话:021-65790000-7505/7504/7500;联系地址:上海交通大学医学院附属新华医院成人 ICU;邮编:200092。

第 6 期《机械通气技术临床应用与进展》学习班授课内容:机械通气合理应用在急救与危重病医学中价值;与机械通气有关的呼吸系统解剖与生理;机械通气与呼吸生理和病理生理;机械通气模式与功能的原理与临床应用;机械通气临床应用时机与连接方式;机械通气与自主呼吸协调;机械通气撤离与策略;机械通气治疗期间的监测与临床意义;机械通气波形分析与应用;机械通气在急性呼吸窘迫综合征(ARDS)与支气管哮喘中应用;无创机械通气的临床应用;机械通气治疗常见并发症与保护性策略;人工气道建立与注意事项;人工气道护理;机械通气机基本结构与原理、维护与一般故障排除;临床示教(几种类型机械通气机性能简介)。

第 2 期《危重病急救医学进展》学习班授课内容:危重病与急救医学现状与发展趋势;心肺脑复苏(CPCR)研究进展;多器官(系统)功能障碍综合征/多器官功能衰竭(MODS/MOF)诊治进展;各种类型休克诊治进展;冠脉综合征诊治新进展;致命性心律失常诊断与处理;ARDS 诊治新进展;有创与无创机械通气治疗在临床应用与进展;肺栓塞(PTE)诊治新进展;弥散性血管内凝血(DIC)诊治新进展;高龄手术患者围手术期监测与处理;脑血管意外诊治新进展;危重病营养支持;持续肾脏替代治疗(CRRT)在危重病综合救治中应用进展;危重病抗感染治疗策略与进展;水、电解质与酸碱平衡在危重病综合救治中应用;有创与无创血流动力学监测在危重病综合救治中应用;ICU 护理运作与管理;临床教学实践——疑难病例讨论与分析(英语教学)。

(上海交通大学医学院附属新华医院)