

2型糖尿病肾病患者检测血清基质金属蛋白酶-10的意义*

热孜万古力·阿帕尔¹, 吴红² (1. 新疆喀什地区第一人民医院肾病科, 新疆喀什 844000;
2. 新疆生产建设兵团第二师库尔勒医院检验科, 新疆库尔勒 841000)

摘要:目的 探讨血清基质金属蛋白酶-10(MMP-10)水平与2型糖尿病肾病发病的关系。方法 将100例2型糖尿病肾病患者按糖尿病肾病(DN)诊断标准分为糖尿病无肾病(DM)组(42例)与DN组(58例)。按照Mogenson分期将DN组分为DN早期(DN1)30例, DN晚期(DN2)28例。另择60例健康体检者作为正常对照(NC)组。同时检测糖化血红蛋白(HbA1c)、肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、24h尿微量清蛋白排泄率(UAER)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)和MMP-10, 进行相关的统计学分析。结果 DM、DN和NC组HbA1c, Scr, UAER, BUN, β_2 -MG和MMP-10指标差异有统计学意义($F=6.478\sim 10.892$, 均 $P<0.05$)。DM组和NC组间除HbA1c外其它检测指标差异均无统计学意义($t=1.421\sim 2.637$, 均 $P>0.05$), 而DN组与NC组比较差异均有统计学意义($t=8.451\sim 26.678$, 均 $P<0.05$)。DN组和DM组间除HbA1c外其它检测指标差异均有统计学意义($t=6.371\sim 21.673$, 均 $P<0.05$)。DN1组和DN2组间HbA1c, Scr, UAER, BUN和 β_2 -MG差异无统计学意义($t=0.891\sim 1.385$, 均 $P>0.05$)。而DN2组MMP-10水平明显比DN1组高, 两组差异有统计学意义($t=86.371$, $P<0.01$)。结论 血清MMP-10水平可能是2型糖尿病肾病患者肾脏损伤程度的靶标。

关键词: 基质金属蛋白酶10(MMP-10); 糖尿病肾病; 肾功能

中图分类号: R587.2; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2016)03-111-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.03.031

Study on the Significance of Detecting MMP-10 Level in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy

RIZWANGUL·Apaer¹, WU Hong² (1. Nephropathy Department, the First People's Hospital of Xinjiang Kashi District, Xinjiang Kashi 844000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Korla Hospital, the Second Division of Production and Construction Corps, Xinjiang Korla 841000, China)

Abstract: Objective To explore the significance of detecting serum MMP-10 in type 2 diabetic nephropathy. **Methods** 100 diabetic patients with suspected DN were divided into two groups, that was DM(42 cases) and DN(58 cases) group, and 60 cases control group(NC). By Mogenson, DN1(30 cases) and DN2(28 cases), HbA1c, BUN, Scr, UAER, β_2 -MG and MMP-10 levels were detected by the standard method. **Results** There were obvious differences of HbA1c, BUN, Scr, UAER, β_2 -MG and MMP-10 levels among DN, DM and NC ($P<0.05$). Apart of HbA1c, others were no differences between DM group and NC group ($P>0.05$). DN group was higher significantly than these in DM group ($P<0.05$), and HbA1c, BUN, Scr, UAER, and β_2 -MG levels had no statistical difference between DN1 and DN2 group. MMP-10 level in DN2 was higher than that in DN1 group ($P<0.05$). **Conclusion** MMP-10 in serum may be a role indicator for impairment of renal function for diagnosis of type 2 diabetic nephropathy.

Keywords: metalloproteinase-10(MMP-10); diabetic nephropathy(DN); renal function

糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者病情发展导致肾小球滤过膜受损和肾小管重吸收功能受限而发生的严重微血管并发症之一。最早DN患者主要依靠检测血清尿素氮(BuN)和肌酐(DN)含量来反映肾小球的滤过功能,但由于其水平受许多因素干扰,故后来采用尿微量清蛋白(UAER)产量和肾小球滤过率的降低程度作为病变监测指标。尿微量清蛋白的变异度较大且对于筛选DN高危人群的敏感度和特异度欠佳,肾小球滤过率在偏高水平时的准确检测存在瓶颈。故近年来基质金属蛋白酶家族(MMPs)成员与DN发病关系的研究越来越得到学术界的重视。MMP2和MMP9水平与DN肾小球硬化及间质纤维化发生的关系已有大

量的相关报道^[1],但作为新近发现的蛋白水解酶MMP-10与DN的关系研究甚少。本研究以2型糖尿病肾病患者为研究对象,探讨其MMP-10水平变化在诊断DN肾脏损伤程度的意义,获得了一些有价值的信息,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选取2015年3月~10月T2DM住院患者100例。其中男性55例,女性45例,年龄35~75岁,平均年龄 52.2 ± 4.5 岁。入选标准符合1999年世界卫生组织(WHO)的糖尿病诊断标准。其中糖尿病无肾病组(DM)42例,男性23例,女性19例,年龄35~69岁,平均年龄 50.5 ± 4.2 岁,平均病程 12.2 ± 3.2 年。糖尿病肾病组

* 作者简介:热孜万古力·阿帕尔(1978-),女,维族,主治医师,主要从事临床肾病诊断和治疗工作。

(DN)58例,其中男性32例,女性26例,年龄38~75岁,平均年龄 55.1 ± 3.2 岁,平均病程 13.2 ± 4.2 年。DN组各期患者采用国际公认的Mogenson分期标准,其中DN早期(DN1)30例,包括Ⅱ期12例,Ⅲ期18例。DN晚期(DN2)28例,包括Ⅳ期及以上。两组性别年龄差异均无统计学意义($t=0.002 \sim 0.013$,均 $P>0.05$)。所有患者均排除恶性肿瘤、严重的心脑血管疾病及其它肾脏疾患。同时选取60例健康体检者作为对照组(NC),其中男性38例,女性22例,年龄36~70岁,平均年龄 51.8 ± 4.8 岁。所有研究对象均自愿签署知情同意书。

1.2 主要仪器和试剂 全自动生化分析仪7600(日本东芝),酶标仪和全自动洗板机(奥地利TECAN公司),MMP-10试剂盒(Cayman公司),24-UAER试剂盒(Orion Diagnostica Oy);糖化血红蛋白(HbA1c)(日本东曹生物科技有限公司)。β₂微球蛋白(β₂-MG)和尿素氮(BUN)和肌酐(Scr)(北京万泰生物公司)。

1.3 方法

1.3.1 尿β₂-MG和24-UAER检测:留取过夜晨尿2ml测定β₂-MG,同时24h尿液留取即清晨第一次小便排尽后,从第二次小便开始留存同一容器中,并记录时间,直至第二天的这个时间。将所有尿液混合均匀后记录总体积,并取5ml采用免疫比浊法检测24-UAER。

1.3.2 酶联免疫吸附法测定MMP-10:①标本采

集:研究对象空腹抽取静脉血,标本离心(转速为 $1000 \times g$ /min,离心15min)后分离上清-80℃储存备用。②采用双抗体夹心法检测,具体按试剂盒操作说明书进行。试剂盒检测基限78.1pg/ml,变异系数8%。每个样品设复孔,405nm读取吸光度A值。

1.4 统计学分析 数据处理用SPSS10.0软件。计量资料数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两样本均数比较采用 t 检验,多个样本均数比较采用方差分析。

2 结果

2.1 DM和DN及NC组间研究指标比较 见表1。DM、DN和NC三组HbA1c,Scr,UAER,BUN,β₂-MG和MMP-10指标差异有统计学意义($F=6.478 \sim 10.892$,均 $P<0.05$)。DM组和NC组间除HbA1c外其它检测指标差异均无统计学意义($t=1.421 \sim 2.637$,均 $P>0.05$),而DN组与NC组比较上述六项指标差异均有统计学意义($t=8.451 \sim 26.678$,均 $P<0.05$)。DN组和DM组间除HbA1c外其它检测指标差异均有统计学意义($t=6.371 \sim 21.673$,均 $P<0.05$)。

2.2 DN不同分期组间研究指标比较 DN1组和DN2组间HbA1c,Scr,UAER,BUN和β₂-MG差异无统计学意义($t=0.891 \sim 1.385$,均 $P>0.05$)。而DN2组MMP-10水平明显比DN1组高,两组差异有统计学意义($t=86.371$, $P<0.01$)。

表1 NC组和DM组及DN不同分期组间研究指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HbA1c(%)	Scr(μmol/L)	UAER(mg/24h)	BUN(mmol/L)	β ₂ -MG(mg/L)	MMP-10(pg/ml)
NC	60	4.58 ± 0.55	83.42 ± 5.12	15.83 ± 1.12	5.43 ± 0.87	5.92 ± 2.09	558 ± 226
DM	42	$6.66 \pm 0.65^*$	$93.12 \pm 9.32^{**}$	$18.13 \pm 8.12^{**}$	$6.87 \pm 0.79^{**}$	$6.89 \pm 2.31^{**}$	$660 \pm 312^{**}$
DN	58	$7.87 \pm 1.01^*$	$152.06 \pm 8.09^{* \diamond}$	$33.34 \pm 5.05^{* \diamond}$	$12.09 \pm 1.03^{* \diamond}$	$15.32 \pm 8.31^{* \diamond}$	$968 \pm 524^{* \diamond}$
DN1	30	7.63 ± 0.95	148.71 ± 9.97	32.25 ± 4.07	11.84 ± 0.84	15.95 ± 6.65	798 ± 502
DN2	28	$7.93 \pm 1.35^{\diamond}$	$157.55 \pm 8.78^{\diamond}$	$35.25 \pm 5.33^{\diamond}$	$12.91 \pm 0.78^{\diamond}$	$16.78 \pm 5.75^{\diamond}$	$1123 \pm 702^{***}$

注:与NC组比较* $P<0.05$;与NC组比较** $P>0.05$;与DM组比较 $\diamond P<0.05$;与DN1组比较 $\diamond P>0.05$;与DN1组比较*** $P<0.05$ 。

3 讨论 2型糖尿病肾病是一个慢性肾脏损害的进展性过程。如果不早期发现干预,患者发展为肾功能衰竭将危及生命^[2]。临床实验室肾脏功能的检测指标大多反映肾小球滤过率的下降或肾小管上皮细胞代谢功能异常。近年来研究表明基质金属蛋白酶家族成员(MMPs)与DN患者的肾小球硬化、间质纤维化以及肾脏细胞的发育等生理变化关系密切^[3]。MMPs可降解多种细胞外基质,如明胶、弹性蛋白和Ⅲ~Ⅴ型胶原^[4]。一旦MMPs蛋白水解过度将造成组织纤维化。糖尿病终末期肾病患者肾小球基底膜增厚显著,部分发生断裂,这些和肾组织纤维化有紧密联系,故检测MMPs

水平意义重大。

国外学者发现MMP-10在1型糖尿病患者肾脏和视网膜病变中发挥重要作用。MMP-10水平升高的糖尿病患者发生肾脏疾患的风险系数是其水平降低者的3倍多^[5]。本研究的结果显示2型糖尿病无肾病组(DM)MMP-10水平明显比糖尿病肾病组(DN)低,可见MMP-10在患者体内含量高低直接导致其肾脏病发生的可能。而且血清MMP-10含量与2型糖尿病肾病分期相联系,即DN的Ⅳ期及以上患者血清MMP-10水平明显比Ⅲ期以下患者高,以往的肾脏功能检测指标Scr,UAER,BUN和β₂-MG水平在2型糖尿病肾病患

者不同分期间无明显差异($P < 0.05$),可见监测DN患者血清MMP-10水平可预测肾脏损伤程度。

总之,血清MMP-10水平与2型糖尿病微血管并发症有关,它可能是2型糖尿病肾病患者肾脏损伤程度的靶标,是临床治疗此类疾病潜在的靶点。

参考文献:

- [1] 辜彦,王裕圻. 2型糖尿病肾病患者血浆MMP-2和MMP-9水平检测的临床意义[J]. 中国医药指南, 2009, 7(22): 46-47.
Gu Y, Wang YY. Clinical significance of detection the MMP-2 and MMP-9 levels in type 2 diabetic nephropathy[J]. Guide of China Medicine, 2009, 7(22): 46-47.

(上接110页)肝脏功能状态的一个指标。此外,自身抗体和性别亦没有相关性。分析发现自身抗体与年龄有关。自身抗体阳性的丙肝患者,年龄高于阴性者(52.6 ± 14.0 岁 vs 44.9 ± 14.9 岁)。此现象同样出现于其他自身免疫病中,原因可能为老年人的胸腺发生萎缩退化,引起免疫系统功能紊乱,从而易发自身免疫病^[7]。分析发现HCV RNA水平与肝功能有关,HCV RNA阳性者比HCV RNA阴性者ALT及AST水平高,差异具有统计学意义。这表明,丙肝病毒载量和患者的肝功能损伤具有相关性,病毒载量高者,肝功能损伤更重,这与Shahid等^[8]的研究一致。这可能由病毒复制引起免疫反应、感染促发炎症等多种途径导致肝损伤^[9,10]。此外,HCV RNA阳性患者年龄高于阴性患者(55.27 vs 44.17)岁,而病毒复制与否与患者性别没有明显关系。这可能是由于随着年龄的增大,人体的免疫力有所下降,病毒更易复制;而免疫力的性别差异不明显,因此两性间的病毒复制无明显差异。

综上所述,丙肝患者容易发生自身免疫,自身抗体的产生与丙肝病毒载量、肝功能和性别没有明显相关性,但与年龄有关,自身抗体阳性者年龄大于阴性者。同时,病毒载量与肝功能之间有明显相关性,这提示丙肝患者肝功能异常主要是由病毒引起的免疫损伤及炎症反应等所致,自身免疫可能是导致肝外病理表现的原因。

参考文献:

- [1] Garazzino S, Calitri C, Versace A, et al. Natural history of vertically acquired HCV infection and associated autoimmune phenomena[J]. Eur J Pediatr, 2014, 173(8): 1025-1031.
[2] 吴云忠,路遥,申戈,等. 慢性丙型肝炎病毒感染患者血清自身抗体检测的临床研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2010, 24(4): 282-285.
Wu YZ, Lu Y, Shen G, et al. Clinical study on serum

- [2] 许戎. 糖尿病肾病生物学标记物新进展[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(9): 583-585.
Xu R. Recent progress of biomarkers for diabetic kidney disease[J]. Chin J Lab Med, 2015, 38(9): 583-585.
[3] Toni M, Hermida J, Goñi MJ, et al. Matrix metalloproteinase-10 plays an active role in microvascular complications in type 1 diabetic patients[J]. Diabetologia, 2013, 56(12): 2743-2752.
[4] Yang Y, Mao D, Chen X, et al. Decrease in retinal neuronal cells in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Mol Vis, 2012(18): 1411-1420.
[5] Tan RJ, Liu Y. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 302(11): F1351-F1361.

收稿日期: 2016-02-29

修回日期: 2016-05-11

- autoantibodies of patients with chronic hepatitis C[J]. Chinese J Exp Clin Virol, 2010, 24(4): 282-285.
[3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华传染病杂志, 2004, 22(2): 131-136.
Chinese Society of Hepatology, CMA the Macroeepidemiology of Parasitic and Infectious Diseases. The guide of hepatitis C prevention and treatment[J]. Chin J Infect Dis, 2004, 22(2): 131-135.
[4] Calvaruso V, Craxi A. Immunological alterations in hepatitis C virus infection[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(47): 8916-8923.
[5] Yang DH, Ho LJ, Lai JH, et al. Useful biomarkers for assessment of hepatitis C virus infection-associated autoimmune disorders[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(11): 2962-2970.
[6] 李雅馨, 杨彦佳, 杨梅, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林治疗自身免疫抗体阳性慢性丙型肝炎的临床疗效[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(5): 345-347.
Li YX, Yang YJ, Yang M, et al. Efficacy of combination therapy with pegylated-interferon alfa-2a plus ribavirin in autoantibody-positive chronic hepatitis C patients[J]. Chin J Hepatol, 2013, 21(5): 345-347.
[7] Abo T, Tomiyama C, Watanabe H. Biology of autoreactive extrathymic T cells and B-1 cells of the innate immune system[J]. Immunol Res, 2012, 52(3): 224-230.
[8] Shahid M, Idrees M, Nasir B, et al. Correlation of biochemical markers and HCV RNA titers with fibrosis stages and grades in chronic HCV-3a patients[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(7): 788-794.
[9] Spaan M, Janssen HL, Boonstra A. Immunology of hepatitis C virus infections[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2012, 26(4): 391-400.
[10] Zampino R, Marrone A, Restivo L, et al. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations[J]. World J Hepatol, 2013, 5(10): 528-540.

收稿日期: 2015-02-16

修回日期: 2015-03-14