

2型糖尿病患者血清网膜素-1水平 与肾损伤程度关系的研究*

赵 耕 (天津医科大学代谢病医院检验科, 天津 300070)

摘要:目的 探讨血清网膜素-1 (serum omentin-1) 水平与2型糖尿病(T2DM)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(diabetic nephropathy, DN)诊断标准分为DM组(44例)与DN组(56例)。按照Mogenson分期将DN组分为DN早期(DN1)30例, DN晚期(DN2)26例。另择80例健康体检者作为正常对照组(NC)。同时检测糖化血红蛋白(HbA1c)、肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和血清网膜素-1, 进行相关的统计学分析。结果 DM、DN和NC组HbA1c, Scr, BUN, β_2 -MG, HOMA-IR和血清网膜素-1指标差异均有统计学意义($F=6.078\sim 16.231$, 均 $P<0.05$)。其中DM组和NC组间除了HbA1c和HOMA-IR以外, 其它检测指标相比差异均无统计学意义($t=1.421\sim 2.637$, 均 $P>0.05$), 而DN组与NC组上述六项指标相比差异均有统计学意义($t=8.981\sim 26.785$, 均 $P<0.05$)。DN组和DM组间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, BUN和 β_2 -MG差异均无统计学意义($t=0.981\sim 1.389$, 均 $P>0.05$)。而DN2组HOMA-IR水平明显比DN1组高, 而血清网膜素-1水平明显比DN1组低, 两组差异均有统计学意义($t=68.451\sim 76.814$, 均 $P<0.01$)。DN组HOMA-IR水平与血清网膜素-1指标呈显著负相关($r=-0.405$, $P<0.05$)。结论 血清网膜素-1与胰岛素抵抗关系密切, 血清网膜素-1可能是2型糖尿病患者肾脏损伤程度的靶标。

关键词:血清网膜素-1; 糖尿病肾病; 胰岛素抵抗

中图分类号: R587.2; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)01-115-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.01.029

Study on the Relationship between Serum Omentin-1 Level and Degree of Kidney Injury in Patient with Type 2 Diabetic Nephropathy

ZHAO Geng (Department of Clinical Laboratory,

Metabolic Disease Hospital Affiliated Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between serum Omentin-1 level and degree of kidney injury in patient with type 2 diabetic nephropathy. **Methods** 100 diabetic patients with suspected DN were divided into two groups: DM (44 cases) and DN (56 cases) group, and by Mogenson, DN group were divided into DN1 (30 cases) and DN2 (26 cases). In addition 80 healthy subjects were selected as control group. HbA1c, BUN, Scr, β_2 -MG, HOMA-IR and serum Omentin-1 levels were detected by the standard method. **Results** There were obvious differences of HbA1c, BUN, Scr, β_2 -MG, HOMA-IR and Serum Omentin-1 levels among DN, DM and NC ($F=6.078\sim 16.231$, all $P<0.05$). Apart of HbA1c and HOMA-IR, others were no differences between DM group and NC group ($t=1.421\sim 2.637$, all $P>0.05$). There were significant differences of these indicators between DN and NC group ($t=8.981\sim 26.785$, all $P<0.05$). DN group was higher significantly than these in DM group ($t=6.371\sim 21.673$, all $P<0.05$), and HbA1c, BUN, Scr and β_2 -MG levels had no statistical difference between DN1 and DN2 group ($t=0.981\sim 1.389$, all $P>0.05$). HOMA-IR level in DN2 was higher than that in DN1 group, and serum Omentin-1 declined ($t=68.451\sim 76.814$, all $P<0.01$). There were negative correlation between HOMA-IR and serum Omentin-1 levels ($r=-0.405$, $P<0.05$). **Conclusion** Serum Omentin-1 was related to insulin resistance. Serum Omentin-1 in serum may be a role indicator for impairment of renal function for diagnosis of type 2 diabetic nephropathy.

Keywords: serum Omentin-1; diabetic nephropathy (DN); insulin resistance

2型糖尿病(type 2 diabetic mellitus, T2DM)微血管并发症是严重危及糖尿病患者生命健康的慢性疾病。其中以糖尿病肾脏(diabetic nephropathy, DN)微小血管病变最为常见。炎症反应是糖尿病肾病发生的主要原因之一^[1]。血清网膜素是一种表达于人体网膜组织, 具有个体特异性蛋白质。其表达在人体中分布不均, 主要有两个亚型即血清网膜素-1和血清网膜素-2。其中存在于血液

循环中的血清网膜素-1与抗炎作用密切相关。有研究报道血清网膜素-1可作为内皮功能障碍的标志性分子^[2]。本研究以2型糖尿病肾病患者为研究对象, 探讨血清网膜素-1水平变化对诊断DN患者肾脏损伤程度的意义, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 研究对象 2017年3~9月2型糖尿病住院患者100例。其中男性58例, 女性42例, 年龄30

* 作者简介: 赵 耕(1976—), 男, 主管技师, 主要从事临床糖尿病检验工作。

~70岁,平均年龄 55.8 ± 4.1 岁。入选标准符合1999年世界卫生组织(WHO)的糖尿病诊断标准。其中糖尿病肾病患者依据美国肾脏病基金会(NKF)推荐的2007年糖尿病及慢性肾脏病的临床实践指南进行诊断。糖尿病无肾病组(DM)44例,男性25例,女性19例,年龄31~60岁,平均年龄 50.1 ± 4.3 岁。糖尿病肾病组(DN)56例,其中男性33例,女性23例,年龄35~70岁,平均年龄 54.1 ± 3.1 岁。DN组各期患者采用国际公认的Mogenson分期标准,其中早期组(DN1)30例,晚期组(DN2)26例。两组性别、年龄差异均无统计学意义($t=0.002 \sim 0.011$,均 $P>0.05$)。所有患者均排除1型糖尿病、其它类型的肾病、感染性疾病、恶性肿瘤及甲状腺疾病。同时选取80例健康体检者作为对照组(NC),其中男性42例,女性38例,年龄30~72岁,平均年龄 51.5 ± 4.1 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),化学发光仪器(雅培2000i),酶标仪和全自动洗板机(奥地利TECAN公司)。血清网膜素-1试剂盒(Cayman公司);糖化血红蛋白(HbA1c)(日本东曹生物科技有限公司);血糖、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)(北京万泰生物公司);胰岛素(东南公司)。

1.3 方法

1.3.1 酶联免疫吸附法测定血清网膜素-1含量:

①标本采集:所有研究对象抽取空腹静脉血,标本以转速为1000 r/min离心20 min后分离血清,冻存于 -80°C 冰箱储存备用。②采用间接酶联免疫吸附法检测血清网膜素-1:特异性抗原与固相载体结合,洗涤未结合部分。将稀释好的血清标本与固相抗原结合,形成抗原抗体复合物。加酶标抗体,洗涤后固相载体上的酶量与样本中受检抗体量呈正相关。读取吸光度A值,计算血清网膜素-1含量。其它按试剂盒操作说明书进行。

1.3.2 胰岛素抵抗指数:采用稳态模型胰岛素抵抗指数(Homeostasis model assessment of insulin resistance HOMA-IR)。具体换算公式: $\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{空腹胰岛素(FINS)} / 22.5$ 。

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 \pm 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 研究对象一般临床资料比较 见表1。对照组和糖尿病组收缩压、舒张压、体重指数、胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇指标差异无统计学意义($t=0.005 \sim 0.513$,均 $P>0.05$)。糖化血红蛋白、空腹血糖、肌酐和尿素氮指标差异均有统计学意义($t=7.21 \sim 15.11$,均 $P<0.05$)。

表1 糖尿病肾病组和对照组一般临床资料比较

指 标	对照组($n=80$)	糖尿病组($n=100$)	t 值	P
收缩压(mmHg)	125 ± 3.15	130 ± 3.05	0.513	>0.05
舒张压(mmHg)	75 ± 2.14	79 ± 2.05	0.212	>0.05
体重指数(BMI)(kg/m^2)	26.67 ± 2.12	27.12 ± 2.05	0.032	>0.05
空腹血糖(mmol/L)	5.54 ± 0.21	10.81 ± 1.42	12.08	<0.05
糖化血红蛋白(%)	4.56 ± 0.88	8.78 ± 1.21	11.43	<0.05
胆固醇(mmol/L)	4.75 ± 0.78	4.94 ± 1.01	0.215	>0.05
三酰甘油(mmol/L)	1.07 ± 0.31	1.06 ± 0.11	0.065	>0.05
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	3.84 ± 0.58	3.83 ± 0.92	0.021	>0.05
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.06 ± 0.16	1.05 ± 0.17	0.005	>0.05
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	89.21 ± 15.53	174.30 ± 20.52	15.11	<0.05
尿素氮(mmol/L)	5.86 ± 0.31	8.66 ± 0.82	7.23	<0.05

2.2 2型糖尿病肾病不同分期组间生化指标及血清网膜素-1比较 见表2。糖尿病组、糖尿病肾病组和对照组三组HbA1c,Scr,BUN, β_2 -MG,HOMA-IR和serum Omentin-1指标差异均有统计学意义($F=6.078 \sim 16.231$,均 $P<0.05$)。其中糖尿病组和对照组间除了HbA1c和HOMA-IR以外,其它检测指标差异均无统计学意义($t=1.421$

~ 2.637 ,均 $P>0.05$),而糖尿病肾病组与对照组比较上述六项指标差异均有统计学意义($t=8.981 \sim 26.785$,均 $P<0.05$)。糖尿病肾病组和糖尿病组间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,BUN和 β_2 -MG差异无统计学意义($t=0.981 \sim 1.389$,均 $P>0.05$)。而DN2组HO-

MA-IR 水平明显比 DN1 组高,而 serum Omentin-1 水平明显比 DN1 组低,两组差异均有统计学意义($t=68.451\sim 76.814$,均 $P<0.01$)。

表 2 2 型糖尿病不同分期组间检测指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HbA1c(%)	Scr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)	$\beta 2\text{-MG}(\text{mg/L})$	HOMA-IR($\text{mU}\cdot\text{mmol/m}^2$)	Omentin-1(ng/ml)
NC	80	4.58 \pm 0.88	89.21 \pm 15.53	5.86 \pm 0.31	5.92 \pm 2.09	1.92 \pm 0.92	88 \pm 16
DM	44	7.66 \pm 0.62*	93.43 \pm 9.02**	6.47 \pm 0.59**	6.89 \pm 2.31**	3.72 \pm 1.09*	82 \pm 12**
DN	56	9.97 \pm 1.01	202.06 \pm 6.02* \circ	11.97 \pm 1.03* \circ	15.32 \pm 8.31* \circ	5.22 \pm 0.92* \circ	48 \pm 11* \circ
DN1	30	9.58 \pm 0.55	190.61 \pm 8.97	11.84 \pm 0.65	15.05 \pm 6.65	4.85 \pm 1.01	52 \pm 9
DN2	26	10.13 \pm 1.0 \diamond	207.55 \pm 9.78 \diamond	12.01 \pm 0.78 \diamond	15.41 \pm 4.75 \diamond	6.02 \pm 2.01***	38 \pm 4***

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

2.3 相关性分析 2 型糖尿病肾病患者 HOMA-IR 和 Serum Omentin-1 指标呈显著负相关($r=-0.405$, $P<0.05$)。

3 讨论 2 型糖尿病肾病是一个慢性炎症反应性损害过程。近年来的研究普遍针对如何尽早发现肾小球滤过率的下降或肾小管上皮细胞代谢功能异常,为临床干预争取时限。以往实验室检测 2 型糖尿病患者是否有肾病发生主要依靠常规指标,如血尿素氮和肌酐水平,后来 $\beta 2\text{-MG}$ 指标的出现使检测的灵敏度显著提升。但这些指标只反映患者血清酶水平,对于早期发现肾脏病变及界定肾损伤程度有一定局限性。本研究提出的血清网膜素-1 是一种新近发现的细胞因子。它是由人体脂肪组织中的血管基质细胞特异性分泌表达并参与多种疾病的病理生理过程^[2]。学术界共识血清网膜素-1 可通过激活内皮细胞磷酸腺苷酸活化的蛋白激酶而促进一氧化氮合酶的磷酸化,从而抑制肿瘤坏死因子诱导的环氧合酶 2 表达,最终抑制炎症反应^[3]。以往的研究大都是关于血清网膜素-1 与冠心病、血管炎症和动脉粥样硬化发病的关系。究其原因血清网膜素-1 是抗炎因子,其通过抑制炎症反应对动脉粥样硬化和冠心病的发生起到保护因子的作用^[4]。本研究发现 2 型糖尿病患者肾病越严重,血清网膜素-1 水平越低。这与文献报道相符,主要由于患者血清网膜素-1 水平降低导致抗炎机制受限所致。有文献报道 2 型糖尿病患者发生心脑血管病的比例明显比非糖尿病患者高,也与患者体内血清网膜素-1 水平下降导致低度炎症状态有关^[5]。

本研究还发现 2 型糖尿病患者肾脏损伤程度加大血清网膜素-1 水平呈下降趋势,而且 2 型糖尿病患者随着肾病严重程度加大胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平显著升高,并且 HOMA-IR 和血清网膜素-1 指标呈显著负相关。究其原因血清网膜素-1 是在网膜脂肪组织高表达的因子,网膜脂

肪组织对胰岛素抵抗作用较大,故血清网膜素-1 对胰岛素敏感性作用巨大^[6]。本研究 2 型糖尿病患者随着肾损伤程度加大胰岛素抵抗作用明显,充分表明血清网膜素-1 与胰岛素抵抗密切相关,而且血清网膜素-1 可作为 2 型糖尿病肾损伤程度界定敏感指标之一。

总之,血清网膜素-1 水平变化可能反映 2 型糖尿病肾病患者肾脏损伤程度,其有望成为诊疗此类疾病潜在的靶标。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 李浩彦,任 明. 血清网膜素-1 相关研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(7): 722-725.
Li HY, Ren M. Research progress in omentin-1[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease, 2016, 14(7): 722-725.
- [3] Zhong X, Li X, Liu F, et al. Omentin inhibits TNF α induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF κ B pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 425(2): 401-406.
- [4] Li ZG, Liu BY, Zhao DW, et al. Omentin-1 prevents cartilage matrix destruction by regulating matrix metalloproteinases[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 8(5): 265-269.
- [5] Yang HY, Ma Y, Lu XH, et al. The correlation of plasma omentin-1 with insulin resistance in non-obese polycystic ovary syndrome[J]. Annales d'Endocrinologie, 2015, 76(5): 620-627.
- [6] 李 宁,马豆豆,范志宏,等. 糖尿病肾病患者血清网膜素-1 水平变化[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(11): 1556-1559.
Li N, Ma DD, Fan ZH, et al. Changes of serum omentin-1 in patients with diabetic nephropathy[J]. Chinese Remedies & Clinics, 2016, 16(11): 1556-1559.

收稿日期: 2017-11-23

修回日期: 2018-01-15